

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année Scolaire 1941-1942 — N° 46

LA REACTION D'AGGLUTINATION
(réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn)
au cours de la Mononucléose infectieuse

SON INTERET DIAGNOSTIQUE ET NOSOLOGIQUE

(Travail du Service des Contagieux et du Laboratoire de l'Hôpital Desgenettes)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 DECEMBRE 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

François ARRAGAIN

Elève de l'Ecole de Santé Militaire

né le 20 Juillet 1914

A ANNECY (Haute-Savoie)



PAQUET, Imprimeur
10, RUE JARENTE — LYON

1941

LA REACTION D'AGGLUTINATION
(réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn)
au cours de la Mononucléose infectieuse



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année Scolaire 1941-1942 — N° 46

LA REACTION D'AGGLUTINATION
(réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn)
au cours de la Mononucléose infectieuse

SON INTERET DIAGNOSTIQUE ET NOSOLOGIQUE

(Travail du Service des Contagieux et du Laboratoire de l'Hôpital Desgenettes)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 DECEMBRE 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

François ARRAGAIN

Elève de l'Ecole de Santé Militaire

né le 20 Juillet 1914

A ANNECY (Haute-Savoie)



PAQUET, Imprimeur

10, RUE JARENTE — LYON

1941

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE,
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET,
BERARD, COURMONT, GUIART, PIERY, VORON, CADE, THEVENOT (Léon)

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PATEL.
Clinique ophtalmologique	SANTY.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	X...
Clinique neurologique et psychiatrique.....	BONNET.
Clinique médicale infantile.....	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique urologique	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses.....	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	DUFOUR.
Chimie biologique et médicale.....	J. CHALIER.
Chimie organique et Toxicologie.....	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique.....	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GARIN.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique.....	HERMANN.
Anatomie pathologique	CORDIER.
Chirurgie opératoire	X...
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....	J.-F. MARTIN.
Médecine légale	X...
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie.....	MAZEL.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	ROCHAIX.
	LEULIER.
	GATE.

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Embryologie.....	M. NOEL.
--------------------------------------	----------

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAUULT	CLAVEL	FROMENT (R.)
CHAMBON	PIGEAUD	LEVRAT	MARTIN (P.-E.)
REVOL	CROIZAT	BANSSILLON	MOUNIER-KUHN
ENSELME	DELORE	MALLET-GUY	BROUSSY
SEDALLIAN	JOSSERAND	ROMAN	PIFFAULT
CREYSSEL	MORIN	PEYCELON	
DE ROUGEMONT	BERTRAND	JOURDAN	

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. ROCHAIX, *Président*
MM. SEDALLIAN, P. RAVAUULT, BROUSSY

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

JE DEDIE CE TRAVAIL

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA MARRAINE

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE

AUX MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE
Monsieur le Professeur ROCHAIX
Officier de la Légion d'Honneur

Nous apprécions l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

Nous le prions de bien vouloir agréer l'expression de nos respectueux sentiments.

A NOS JUGES

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Médecin Commandant R. SOHIER

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Au terme de nos études médicales il nous a fait l'honneur de nous confier le sujet de cette thèse. Tout ce travail est son œuvre.

Il nous a accueilli dans son service et son laboratoire avec la plus grande bienveillance. Il nous a guidé avec sollicitude sans ménager son temps ni sa peine.

Nous le prions de bien vouloir agréer l'expression de notre reconnaissance, de nos sentiments respectueux et de notre profond attachement.

A Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel HUGONOT
Directeur-Adjoint de l'Ecole du Service de Santé Militaire

A MES MAITRES

A MES CHEFS

A LA MEMOIRE DE MES CAMARADES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE
MORTS POUR LA FRANCE

A LA MEMOIRE
DES OFFICIERS, SOUS-OFFICIERS ET SOLDATS
DU 331^e R. I.
MORTS POUR LA FRANCE

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

1. Historique de la découverte de la Mononucléose infectieuse

Malgré les efforts des cliniciens poursuivis depuis une cinquantaine d'années pour isoler du groupe très vaste des adéno-lymphoïdites une variété spéciale, décrite sous des noms divers : Fièvre glandulaire, Mononucléose infectieuse, Angine à monocytes, Adénolymphoïdite aiguë bénigne, il n'était pas possible, jusqu'à une date récente, d'affirmer l'autonomie et la spécificité de cette affection. C'est l'impression du moins que nous avons à la lecture des travaux très nombreux consacrés à ce sujet.

Bien que FILATOW, en 1885, ait attiré l'attention sur cette affection, celle-ci ne fut individualisée nettement qu'en 1889 par PFEIFFER qui, sous le terme de « *Fièvre glandulaire* », décrivit une affection fébrile aiguë, atteignant de préférence mais non exclusivement les enfants. Le début en est brutal, la température plus ou moins élevée, l'en-

fant est abattu ; la gorge est rouge ; les ganglions cervicaux sont volumineux ; le foie et la rate sont parfois augmentés. Des rechutes peuvent s'observer au cours de la convalescence.

Ces travaux attirant l'attention des pédiatres, les observations de Fièvre glandulaire se multiplient. Toutefois les idées de PFEIFFER restent discutées, et dans la plupart des pays on nie la spécificité de cette affection, qui est considérée comme un syndrome relevant le plus souvent d'une angine ou d'adénoïdes infectées, quelquefois en rapport avec la tuberculose.

Pendant que la Fièvre glandulaire n'était étudiée que sous son aspect clinique, et qu'en l'absence d'agent étiologique les discussions restaient vives quant à sa spécificité, des études qui allaient se révéler fructueuses étaient entreprises, sans rapport avec les précédentes, sur les caractères du sang au cours de certains états infectieux fébriles.

Turck avait remarqué qu'un petit nombre de maladies infectieuses s'accompagnent d'une diminution des éléments granuleux du sang, la formule sanguine dans ces conditions pouvant en imposer parfois pour une leucémie aiguë, ou un début de leucémie lymphoïde.

En 1907 une femme de 20 ans entrant dans son service avec le diagnostic de « fièvre typhoïde » ; TURCK, sur la constatation d'une température élevée, d'une angine, d'adénopathies, d'une splénomégalie, porte le diagnostic d'« angine ». Mais l'examen du sang ayant montré 16.700 G. B. et une lymphocytose à 85 %, Turck rectifiant son diagnostic pose celui de leucémie lymphoïde aiguë. Quel-

ques jours après il a la stupéfaction de voir l'état de la malade s'améliorer peu à peu et la guérison survenir.

Les années suivantes, différents auteurs (LUEDKE, HIRCHFELD, MARCHAND, CABOT, NAEGEEL, DUESSING) remarquent aussi cette mononucléose, pensent qu'il s'agit d'une maladie spéciale.

En 1920, SPRUNT et EVANS, rapportent 6 cas, montrent l'épidémicité de l'affection, proposent le nom de « *Mononucléose infectieuse* ».

Deux ans plus tard, BAADER, étudiant chez SCHULTZ, cette affection, la nomme « *Angine à monocytes* ».

Le rapprochement de la maladie décrite par PFEIFFER d'observations analogues à celles de TURCK fut l'œuvre de deux Anglais : TIDY et MORLAY (1921). Jusqu'alors, chez les malades atteints de Fièvre glandulaire, aucune numération sanguine n'avait été faite. En présence d'un cas indiscutable de cette affection, TIDY et MORLAY ont la curiosité d'examiner les G. B. : ils en trouvent 15.000 dont 85 % de lymphocytes. Ils affirment alors l'identité de la « Fièvre glandulaire » et de la « Mononucléose infectieuse » de Sprunt et Evans.

Ainsi, en se basant d'abord sur les caractères cliniques, puis hématologiques, on arriva à isoler une affection donnant l'impression d'une maladie autonome, l'« *Adénolymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose* », ainsi que l'a appelée M. CHEVALLIER qui, dans un travail demeuré classique, a décrit les formes multiples de la maladie et tâché d'en distraire une série de syndromes d'étiologie distincte.

2. Symptomatologie et formes cliniques de la Mononucléose infectieuse (M. I.)

A. SYMPTOMATOLOGIE

La mononucléose infectieuse (M. I.) est une maladie générale, infectieuse, dont le virus est inconnu. Bien qu'elle frappe en général des individus isolés, certains faits montrent cependant sa contagiosité (GUTHRIE et PESSSEL, 1923). Elle se rencontre chez les enfants, les adolescents, les adultes jeunes, de préférence l'hiver et au printemps. Le sexe, non plus que la question de race, ne semblent avoir d'influence sur son apparition. Dans la majorité des cas le pharynx semble avoir été le point de pénétration du virus, cependant certaines variétés cliniques de l'affection permettent de penser que la muqueuse génitale, l'intestin, la peau, pourraient être autant de portes d'entrée pour le virus.

Le début est brusque le plus souvent, survenant après une période d'incubation d'une huitaine de jours, au cours de laquelle le sujet a pu présenter une fatigue anormale, de l'inappétence. Il est marqué par un malaise général, des frissons, des céphalées, des courbatures, une poussée thermique aux environs de 39°. La dysphagie, les adénopathies cervicales apparaissent en général les premiers jours. Un début insidieux, une température qui s'élève peu à peu, une angine et des adénopathies d'apparition plus tardive, sont beaucoup plus rares.

Les signes cliniques caractéristiques de la forme habituelle de la M. I. sont : l'angine, les adénopathies, la splénomégalie, la température. A ceux-ci il convient

d'ajouter une formule hémoleucocytaire (F-H^e.L) d'un type particulier.

a) *L'angine.*

Elle n'a rien de caractéristique : angine érythémateuse, érythémato-pultacée, œdémateuse, cryptique, pseudo-membraneuse, ulcéro-nécrotique. Son apparition, en général précoce, peut être différée de quelques jours.

b) *Les adénopathies.*

La région sous-angulo-maxillaire est le siège le plus constant d'adénopathies volumineuses, souvent appréciables à la vue, et se prolongeant jusque dans les creux sus-claviculaires par une série de ganglions cervicaux de volume variable ; les ganglions de consistance ferme, élastique, sont distincts les uns des autres, ils sont tantôt douloureux, tantôt indolores. Les adénopathies ne se limitent pas en général aux régions sous-angulo-maxillaire et cervicale. Les régions pétragiennes, rétro-auriculaires, l'aisselle, l'aîne, la région sus-épitrochléenne sont souvent le siège d'adénopathies plus ou moins marquées. La diffusion de l'atteinte ganglionnaire, ainsi que le rappelle M. le Prof. LEMIERRE, variable suivant les cas, est un des symptômes les plus caractéristiques de la maladie. Enfin fait important à signaler : ces adénopathies ne suppurent jamais.

c) *La splénomégalie.*

Appréciable le plus souvent à la palpation, la splénomégalie est à peu près constante. La rate est parfois douloureuse à la pression.

d) *La température.*

La température, qui accompagne toujours la M. I., peut d'emblée atteindre ou dépasser 40° ; parfois elle n'arrive à son acmé qu'en quelques jours. Retombant plus ou moins rapidement à la normale en 5 ou 6 jours, la température peut dans certains cas se maintenir en plateau pendant une douzaine de jours pour décroître en lysis, tandis que l'angine tarde à guérir. La persistance de la température, inhabituelle dans les amygdalites aiguës banales, doit toujours faire penser à une M. I. Plus rarement la température procède par grands accès quotidiens précédés de frissons, à caractère pyohémique. Dans d'autres cas, après une phase d'apyrexie temporaire, il se produit une rechute plus ou moins longue, marquée par une élévation thermique accompagnée ou non d'une poussée ganglionnaire. Nous avons observé un cas où la courbe de température montrant de larges ondulations, pouvait faire penser à une mélitococcie. Dans une observation de M. SOHIER l'allure de la courbe thermique en imposait pour une fièvre typhoïde.

e) *La formule hémoleucocytaire.*

L'examen hématologique, sur lequel nous reviendrons plus en détail, montre une hyperleucocytose modérée avec mononucléose sanguine et présence de leucocytes mononucléés atypiques. La physionomie de ces derniers est assez caractéristique pour attirer l'attention d'un médecin quelque peu averti de l'hématologie vers le diagnostic de M. I. en dehors de toute indication clinique ou sérologique.

En résumé, dans sa forme typique l'affection est caractérisée par une poussée infectieuse fébrile persistante, accompagnée ou suivie d'angine, par une adénopathie généralisée n'aboutissant jamais à la suppuration, par une splénomégalie et par une hyperleucocytose modérée avec mononucléose. Il n'y a pas d'anémie.

B. FORMES CLINIQUES

Mais il s'en faut que le tableau clinique ait toujours cette netteté. A côté de formes sans angine, il y a des formes avec adénopathie localisée aux régions cervicale, axillaire, inguinale, thoracique, abdominale même.

1. *Forme cervicale.*

Nous ne reviendrons pas sur la forme cervicale, la plus communément observée et qui correspond à la description que nous venons de donner de la maladie.

2. *Forme inguinale.*

Une forme inguinale de la M. I. fut décrite en 1927 par M. CHEVALLIER. Trois ans auparavant MM. RAVAUT, BOUTIN et RABEAU avaient rapporté une observation que l'on pourrait considérer comme une forme inguinale de la M. I.

Il s'agissait d'une jeune femme présentant avec des signes fonctionnels et généraux modestes, une adénopathie inguinale surtout marquée à droite. L'examen général montra une ulcération superficielle de la fourchette vulvaire qui fut peut-être le point de pénétration du virus de la M. I. F.H°L : 6.500 G. B. avec une mononucléose à 50 %. La réaction de B. W. fut deux fois légèrement positive, deux autres fois franchement négative.

L'observation de M. CHEVALLIER paraît plus démonstrative :

Un homme de 25 ans présente des céphalées, un peu de température, une sensation de malaise général ; la constatation d'une grosseur dans l'aîne gauche l'amène à consulter.

L'examen ne révèle aucune autre adénopathie que celle constatée par le malade. La rate est un peu augmentée. Aucune ulcération génitale. On pense à une maladie de Nicolas-Favre.

L'examen du sang montrant une mononucléose à 93 % va rectifier le diagnostic et faire ranger ce cas dans le cadre de la M. I.

3. *Forme axillaire.*

En Amérique CABOT et HABERFELD ont rapporté des cas dans lesquels la tuméfaction des ganglions axillaires avait précédé de quelques jours celle des ganglions cervicaux et l'apparition de l'angine. Dans ces cas la F.H.L avait montré une mononucléose variant entre 60 et 70 %.

Plus récemment un cas de forme axillaire pure de M. I. a été observé par M. le Professeur LEMIERRE.

Il note l'apparition d'une volumineuse adénopathie dans le creux de l'aisselle droite, d'une adénopathie plus discrète dans le creux axillaire gauche, d'une splénomégalie et d'un état fébrile à type pyohémique, sous forme de grands accès hyperthermiques irréguliers, précédés de frissons, de crises intenses de rachialgie, et terminés par des transpirations profuses, le tout ayant duré pendant près de deux mois et ayant pu faire penser un moment à la possibilité d'une maladie de Hodgkin. Le point de départ a peut-être été une minime ulcération siégeant à l'extrémité du pouce droit. L'existence d'une hyperleucocytose discrète avec forte mononucléose, et surtout le résultat négatif de plusieurs hémocultures, ont permis d'écarter le diagnostic de septicémie à microbes pyogènes.

4. *Forme thoracique.*

Des exemples ont été signalés d'une forme thoracique avec tuméfaction des ganglions médiastinaux, accompagnée de signes broncho-pulmonaires.

Déjà en 1890 VON STARK avait noté dans la fièvre glandulaire une toux coqueluchoïde et l'avait attribuée à une adénopathie trachéo-bronchique. En 1893 MOUSSOUS signale la fugacité des tuméfactions cervicales et insiste sur la toux coqueluchoïde et l'adénopathie médiastine. Une autopsie de KORSAKOFF avait montré la tuméfaction des ganglions péribronchiques et mésentériques, mais les ganglions cervicaux ayant suppuré au cours de la maladie, le diagnostic de fièvre ganglionnaire porté chez le

L'existence d'une adénopathie trachéobronchique au malade est des plus douteux.

Le cours de la M. I. fut donc longtemps discutée. La radioscopie semble être venue la démontrer, en même temps que sa rareté. Il n'existe que peu d'observations de forme médiastinale où l'adénopathie hilaire domine ou occupe seule le tableau clinique. TIDY et DANIEL en ont publié un cas en 1923.

Il s'agissait d'une petite fille de 9 ans pour laquelle le diagnostic de pneumonie avait tout d'abord été porté. Mais l'apparition chez le frère de cette petite malade, une semaine après le début de l'affection de celle-ci, d'adénopathie cervicale droite, suggère le diagnostic de fièvre glandulaire mais aucun examen histologique n'ayant été pratiqué, le diagnostic reste douteux.

5. *Forme abdominale.*

Bien que les formes typiques de M. I. ne s'accompagnent pas de douleurs abdominales, quelquefois cependant — chez les enfants surtout — on peut rencontrer un léger malaise abdominal. Dans certains cas la note abdominale peut être si nette qu'il a été possible d'individualiser des formes abdominales qui avaient été entrevues déjà par PFEIFFER. La crise aiguë pourrait simuler la cholécystite, l'appendicite aiguë ou toute autre affection abdominale. Parfois les douleurs abdominales accompagnées de vomissements, de diarrhée chez un sujet présentant un état infectieux grave, une splénomégalie, en imposent pour une fièvre typhoïde.

6. *Forme splénique.*

On a signalé des formes spléniques ; elles sont exceptionnelles.

HIRSCHFELD rapporte l'observation d'un officier chez lequel une grosse tuméfaction splénique suit une poussée infectieuse aiguë. La F.H^oL montrant 20 % de mononucléaires, fait penser à une leucémie aiguë. L'amélioration clinique, la disparition de la température, de la splénomégalie, le retour du sang à la normale, inclineraient plutôt à poser le diagnostic de M. I.

7. *Forme hépato-splénique.*

MM. TREMOLIERES, LEREBoullet, DURET ont récemment signalé un cas de M. I. à forme hépatosplénique sans adénopathie.

Il s'agissait d'une jeune femme ayant présenté un syndrome constitué par une fièvre élevée, une angine d'aspect banal, une

tuméfaction considérable du foie et de la rate, sans ictère ni adénopathie. Le diagnostic fut établi par la constatation à la même époque d'une série d'angines à monocytes, de la F.H^oL. typique de la M. I., d'une réaction d'agglutination (R. A.) positive.

8. *Forme ictérique.*

L'existence de formes ictériques a été entrevue par NÆGELI 1913, puis par MARCKEY et WARCKFIELD 1924, par MM. CARNOT-WEISSENBACH, BOLTANSKI et WEILL 1927, par Mlle SCHMIDHEINY élève de NÆGELI 1927. Dans tous ces cas le F.H^oL. montrait une mononucléose importante avec diminution du taux des granulocytes. Ces formes ictériques que la précession d'une angine et quelquefois la constatation d'une mononucléose sanguine avaient fait rattacher à la M. I. restaient discutées ; nous aurons d'ailleurs l'occasion de montrer plus loin que la constatation d'une mononucléose sanguine au cours d'un ictère n'est pas suffisante pour considérer qu'il s'agit d'une forme ictérique de cette maladie. Mais la constatation, par notre Maître le Professeur SOHIER en 1939 puis en 1941, par DE VRIES, d'une R. A. positive dans des cas d'ictère, est une preuve de la réalité de ces formes ictériques.

9. *Forme cutanée.*

Des formes également ont été signalées, chez lesquelles l'apparition d'exanthèmes pouvait évoquer l'idée de fièvre éruptive. Les manifestations cutanées de la M. I. sont cependant peu connues. Bien que rares elles méritent que l'attention soit attirée sur elle, ne serait-ce que du fait des problèmes de diagnostic qu'elles soulèvent parfois.

MM. ROUSSEL, NEIMAN et KENNEL, à propos d'un cas de M. I. confirmé tant au point de vue clinique, hématologique que sérologique, et chez lequel était apparu un érythème morbilliforme devenu rapidement prurigineux et purpurique, ont étudié en 1939 les manifestations cutanées de la M. I. Nous nous sommes d'ailleurs inspirés de leur travail pour la rédaction des lignes qui vont suivre.

Une telle manifestation de la M. I. est rare ; les recherches bibliographiques ont permis à ces auteurs de retrouver 29 observations analogues. L'éruption n'apparaît que dans les formes sévères de la maladie. Survenant en pleine période d'état, entre le 4^e et le 15^e jour, l'exanthème affecte le plus souvent le type rubéoliforme, plus rarement scarlatiniforme (BECKER, GILBERT-DREYFUS). Il est parfois discret au point de simuler les taches rosées de la fièvre typhoïde (KÖRING, EVANS et ROBB). Dans une observation de KÖTTER il a pris le type de l'érythème polymorphe exsudatif. Il se localise de préférence au tronc et à la racine des membres ; le visage et les extrémités sont habituellement respectés. Le caractère prurigineux a été signalé trois fois (KÖRING, NEIMAN, ROUSSEL et KENNEL). Le type purpurique a été relaté par MAC KINLEY et DAWSON, PAPONNET et GODAL, STOTTER, NEIMAN, ROUSSEL et KENNEL. Il peut être accompagné de différentes manifestations hémorragiques : hématurie, épistaxis. Malgré la gravité apparente de ces manifestations, comme il est de règle dans la M. I., l'évolution est toujours bénigne.

10. *Forme infectieuse pure.*

Enfin, convient-il peut-être de faire entrer dans le cadre nosologique de la M. I. certains états fébriles plus ou moins sévères, sans atteinte cliniquement appréciable des organes lymphoïdes mais s'accompagnant d'une hyperleucocytose modérée avec forte mononucléose. Nous aurons à revenir sur ce point avec plus de précision par la suite.

3. La formule hématologique au cours de la M. I.

Les aspects cliniques sous lesquels la M. I. peut se présenter sont donc multiples. L'unité entre ces différentes variétés cliniques était fournie jusqu'à une date récente par la *formule hématologique*.

A l'examen d'une lame de sang provenant d'un sujet atteint de M. I. l'attention est attirée tout d'abord par l'existence d'une hyperleucocytose modérée. Si parfois l'on observe des hyperleucocytoses à peine ébauchées à 8.000-10.000, les chiffres de 15.000, 20.000 G. B. sont habituels ; des hyperleucocytoses à 30.000 G. B. et davantage sont très rares.

D'autre part — et c'est là le caractère hématologique le plus important — il y a une augmentation des leucocytes mononucléaires. Cette mononucléose est non seulement le signe hématologique constamment retrouvé, mais encore d'une façon plus générale le symptôme le plus constant de l'affection que nous étudions. Nous en décrirons les principaux caractères.

Il en est un qui attire immédiatement l'attention lorsqu'on examine un frottis de sang de sujets atteints de

M. I. : c'est la présence l'éléments mononucléés atypiques. En effet non seulement le pourcentage des mononucléaires est plus élevé que normalement et atteint globalement le plus souvent un taux supérieur à 60 %, mais cette mononucléose n'est pas entièrement constituée par les éléments normalement rencontrés dans le sang : c'est-à-dire les lymphocytes, les moyens mononucléaires, les monocytes. A côté des leucocytes correspondant à la description classique il existe un nombre variable de cellules dont la morphologie en diffère nettement. Les descriptions qu'en ont donné différents auteurs ne sont pas toujours semblables. et la difficulté que l'on peut rencontrer à rapprocher ces cellules d'un type de mononucléaire normal a conduit à des hypothèses diverses quant à leur origine.

M. CHEVALLIER en tenant compte des faits publiés et de ses observations personnelles en a donné une description très complète dont nous ne rappellerons que les données essentielles. Il a décrit trois types d'éléments mononucléés qu'il qualifie d'« anomaux ». Les premiers du type « lymphocytoïde » se présentent tantôt comme des lymphocytes mais avec un protoplasme vacuolisé, tantôt comme un moyen mononucléaire plus volumineux que normalement avec un noyau ovale un peu échancré dont la chromatine se présente en bandes irrégulières foncées. Tantôt enfin l'aspect du leucocyte se rapproche de celui de la plasmazelle ou de la cellule de type Türk avec un noyau excentrique à chromatine à masses denses et un cytoplasme plus foncé à la périphérie. Le deuxième type est dit « monocytoïde » car il s'agit de cellules volumineuses de 20

à 25 μ à noyau lobé, à chromatine peu dense avec un cytoplasme basophile plus coloré à la périphérie, contenant des grains azurophiles et perforé de vacuoles. Certaines d'entre elles rappellent pour M. CHEVALLIER les cellules de type Rieder. Enfin M. CHEVALLIER décrit une troisième variété de cellules anormales du type « myéloblastique » ; il n'en donne qu'une description très succincte et reconnaît d'ailleurs avec LONGCOPE qu'on pourrait les appeler « lymphoblastiques » en raison de l'absence de grains oxydasiques. Toutes ces cellules « anormales » sont pour M. CHEVALLIER des éléments jeunes, au début de la maladie du moins ; mais par la suite on peut rencontrer des formes sénescents ou du moins considérées comme telles en raison de la présence de vacuoles et aussi de la constatation à côté d'elles sur les frottis de nombreuses cellules déformées ou dont il ne reste que le noyau. En ce qui concerne leur origine, M. CHEVALLIER estime que les cellules mononucléées anormales proviennent du tissu lympho-mésenchymateux. Dans les formes dites « lymphocytoïdes » la plupart des cellules dérivent des lymphocytes, mais il se peut que dans d'autres formes les éléments anormaux proviennent du tissu réticulo-endothélial. La description qu'en donne M. CHEVALLIER se rapproche de celle signalée dans de nombreuses observations.

MM. SABRAZES et SARIC indiquent les caractères hématologiques suivants qu'ils considèrent comme caractéristiques des angines lymphomonocytaires : hyperleucocytose entre 10.000 et 36.000, neutropénie habituellement relative mais rarement absolue, augmentation des lympho-

cytes et des monocytes. La lymphocytose peut atteindre 40 à 80 %, elle comprend des lymphocytes, des macrolymphocytes et même des lymphoblastes. La monocytose peut atteindre des taux élevés : 30 à 40 %, représentés par des formes monocytaires normales et anormales par immaturité ou sénescence. Il y a toujours à la fois lymphocytose et monocytose ; dans la majorité des cas la lymphocytose prime la monocytose. Le terme d'« Angine à monocytes » est donc défectueux. La série rouge ne montre rien d'anormal. Notons en passant, car nous aurons l'occasion d'y revenir, que MM. SABBAGES et SARIC considèrent les angines lymphomonocytaires comme faisant partie d'un syndrome à étiologies multiples, ce qui au moins dans certains cas nous paraît discutable.

Toutefois M. WAITZ en 1939 a cru devoir insister sur les caractères spéciaux des éléments mononucléés rencontrés dans la M. I. Il a insisté sur le polymorphisme considérable des éléments mononucléés et surtout sur la tendance plasmocytaire des différentes cellules. Pour M. WAITZ les modifications cellulaires caractérisant la tendance plasmocytaire sont : la tendance du noyau à se placer à un pôle d'une cellule dont les contours deviennent plus réguliers ; la tendance de la chromatine à se condenser sous forme de masses chromatiniennes ; la tendance du protoplasme vers une basophilie intense avec structure grenue et petites zones claires ; la tendance à la disparition des grains azurophiles dont les derniers sont souvent localisés en certaines régions du protoplasme. Le nombre des cellules à tendance plasmocytaire serait en

général important, il serait supérieur au pourcentage des cellules analogues que l'on peut noter dans les leucémies.

Pour M. SOHIER, qui a étudié parallèlement à la R. A. les frottis de sang fait en série pour chaque malade, les caractères hématologiques essentiels de la M. I. peuvent se résumer ainsi :

— Augmentation des cellules mononucléées à des taux toujours égaux ou supérieurs à 60 %.

— Présence à côté des leucocytes mononucléaires normaux, et surtout pendant la période évolutive cliniquement apparente, d'assez nombreux éléments « atypiques » dont la plupart paraissent réaliser un élément intermédiaire entre le leucoblaste et le moyen mononucléaire. En effet si certains diffèrent assez notablement des moyens mononucléaires normaux par leur taille qui est plus importante, leur noyau a la morphologie générale d'un noyau mononucléaire : il est ovalaire, légèrement encoché ou réniforme ; surtout on trouve tous les types intermédiaires entre les leucocytes moyens mononucléaires normaux, les cellules atypiques, et les leucoblastes. Leur caractère atypique tient à la structure du noyau dont la chromatine plus foncée que normalement est disposée en mottes ou filaments irrégulièrement placés, et aussi à celle du protoplasme qui est de teinte anormale et prend par la coloration de Giemsa une teinte « bleu outremer » surtout marquée à la périphérie alors que la zone périnucléaire est très claire. Enfin le protoplasme contient de nombreuses vacuoles, et il arrive que l'on rencontre — rarement d'ailleurs — un gros bâtonnet ou des grains azurophiles. Il

n'est pas douteux que certaines de ces cellules se rapprochent des éléments décrits sous le nom de cellules d'irritation de Türk, de plasmazellen, de cellules à tendance plasmocytaire. La position excentrique du noyau, la basophilie du protoplasme plus nette à la périphérie les rapprochent de ces éléments. On rencontre d'ailleurs en proportion en général peu élevée d'authentiques cellules de Türk.

Il paraît nécessaire pour M. SOHIER d'opposer à ce propos deux affections qui touchent toutes deux le tissu lymphoïde, dont la symptomatologie est dans certains cas du moins assez voisine : la M. I. et la rubéole. Le diagnostic est parfois difficile à faire entre une rubéole avec exanthème discret ou rapidement disparu et une M. I. surtout lorsqu'on sait qu'il existe des formes de M. I. avec éruption. Or dans la rubéole les frottis de sang révèlent la présence de nombreux éléments plasmocytaires à protoplasme bleu foncé et noyau excentrique avec aréole claire périphérique, ou à tendance plasmocytaire, tandis que dans la M. I. si cette tendance existe assez fréquemment elle est loin d'être constante et aussi accentuée que dans la rubéole. Dans une observation récente où le diagnostic avait été discuté, MM. DEUMIE, BRUMPT et THOMAS ont d'ailleurs noté ces faits.

Par ailleurs il est possible (M. SOHIER) de rencontrer dans le sang des sujets atteints de M. I. des cellules atypiques se rapprochant des monocytes. Elles diffèrent de la forme normale par leur protoplasme tantôt plus foncé, tantôt plus clair, par leur noyau irrégulier tantôt plus coloré que dans le monocyte normal, tantôt très clair. Cer-

tains de ces éléments (les plus colorés) sont de taille inférieure à celle du monocyte normal, d'autres au contraire sont nettement plus volumineux.

Enfin il convient de rappeler que dans les frottis de sang de malades atteints de M. I. on peut rencontrer — surtout au début de la maladie — de très rares cellules souches type hémocytoblaste et des lymphoblastes (1 à 2 %) les unes typiques, d'autres moins nettement définissables.

Quant aux polynucléaires neutrophiles ils sont en nombre nettement diminué (en général moins de 40 %) mais le plus souvent il s'agit — comme l'a fait remarquer M. le Professeur CHALIER — d'une diminution relative due à l'augmentation des mononucléaires. En chiffre absolu ils restent habituellement à des taux voisins de la normale.

Les polynucléaires éosinophiles, en nombre normal au début, sont souvent augmentés à la convalescence et peuvent atteindre des taux assez élevés.

En terminant le rappel hématologique nous croyons devoir insister sur trois faits :

— Les éléments de la série rouge ne sont pratiquement pas modifiés au cours de la M. I.

— Le caractère hématologique de l'affection n'est pas une augmentation des monocytes comme on a pu le dire en désignant l'affection par le terme d'« Angine à monocytes », c'est une « mononucléose ». Tous les éléments mononucléés sont augmentés de nombre ; le plus souvent ce ne sont pas les monocytes ou cellules monocytoides.

mais bien les moyens mononucléaires ou des cellules atypiques ayant certains caractères communs avec eux.

— Il semble bien qu'on assiste du fait de l'atteinte du tissu ganglionnaire et splénique à son dysfonctionnement entraînant la mise en circulation dans le sang d'éléments paraissant appartenir plutôt à la lignée lymphoïde qu'à la lignée réticulo-endothéliale ou monocyttaire. On ne peut nier que certains de ces éléments soient jeunes, immaturés, la présence de cellules souches — bien que rare — mais aussi de leucoblastes suffit à l'affirmer. Mais il ne paraît pas douteux que certains des éléments anormaux aient dégénérés et que la présence de nombreuses cellules à protoplasme très altéré, de plaques réticulées en apporte la confirmation.

4. Les difficultés du diagnostic de la M. I.

Intérêt d'un critère sérologique

Ainsi, pour si variées que soient les formes que cette affection peut revêtir, il est deux éléments constamment retrouvés quelle que soit la forme clinique, ce sont le syndrome infectieux et la mononucléose sanguine. Le troisième élément dont on fait une des caractéristiques de la maladie, c'est-à-dire les signes cliniques d'atteinte du tissu lymphoïde peuvent ou bien apparaître tardivement ou bien rester discrets, et même manquer. Lorsqu'ils existent d'ailleurs ils n'ont pas souvent de caractère les distinguant de ceux dûs à des agents pathogènes autres que celui de la M. I. Quant au critère hématologique il n'est pas pathognomonique : l'hyperleucocytose peut être

discrète, la mononucléose tardive ; celle-ci enfin n'est pas caractéristique de cette affection.

Des trois éléments caractérisant l'entité morbide qu'est la M. I. aucun n'est pathognomonique pris isolément, ou même associé à l'un des deux autres, voire même aux deux. On comprend alors aisément qu'il soit difficile d'établir un diagnostic certain de M. I. en se basant sur les signes cliniques et hématologiques surtout lorsqu'ils ne sont pas simultanément constatés.

Ce sont surtout les angines aiguës avec adénopathies qui, en l'absence d'examen bactériologique, ont pu être considérées comme dues à des agents pathogènes connus alors qu'il s'agissait de M. I. Le diagnostic de diphtérie a souvent été porté à tort en raison de l'aspect pseudo-membraneux que prend parfois l'angine dans la M. I., des signes généraux et des adénopathies. Lorsque la constatation d'une angine avec signes généraux graves, adénopathies, se double de celle d'anomalies sanguines on comprend que l'on puisse être conduit à confondre la M. I. avec l'angine agranulocytaire de Werner-Schultz surtout si l'on ne remarque pas que cette neutropénie n'est en général que relative. Toutefois il est des cas où du fait de la leucopénie on a bien affaire à une granulopénie absolue. MM. CHEVALLIER, R. SOHIER en ont signalé des cas. De même le diagnostic de leucémie aiguë a pu être fait pour des sujets atteints de M. I. en raison de la constatation d'une angine ulcéreuse, d'adénopathie, de signes généraux graves et de la présence dans les frottis de sang de nombreux éléments mononucléés anormaux voire même de leucoblastes ou d'une cellule souche. Il est vrai

que l'absence de modifications de la série rouge devrait permettre d'écarter ce diagnostic mais souvent on n'y prête pas attention et l'on se contente de frottis de sang. L'erreur a été commise plusieurs fois, et rappelons l'observation de Türk qui a constitué une erreur utile en ce qu'elle a permis la découverte de la M. I. Remarquons aussi que la constatation d'un état infectieux grave avec mononucléose sanguine et atteinte du tissu ganglionnaire ou splénique peut se voir dans certaines maladies telles que la rubéole, la fièvre typhoïde ; ces affections ont pu ainsi dans certains cas être diagnostiquées alors qu'il s'agissait de M. I. Le fait d'observer une fièvre persistante parfois ondulante et une augmentation des mononucléaires du sang a pu faire croire pour un temps à une brucellose. Enfin il n'est pas jusqu'à l'infection tuberculeuse, ou le syndrome décrit sous le terme de « typhobacillose » qui ait pu être évoqué chez des sujets atteints de M. I., en raison de la fièvre, de l'existence d'une splénomégalie et d'une mononucléose sanguine, tous signes qui ont été signalés au cours de l'infection bacillaire.

L'on conçoit ainsi les difficultés du diagnostic sinon dans les formes typiques du moins dans les nombreuses formes atypiques de l'affection. Aussi, pour reprendre les termes de M. SOHIER, « un progrès certain fut donc réalisé le jour où l'on put ajouter aux données cliniques et hématologiques à l'aide desquelles le diagnostic était établi — non sans difficultés pour les formes atypiques — un critère sérologique : le test d'agglutination étudié par PAUL-BUNNEL, STUART, BAILLEY et RAFFEL, DAVIDSOHN, et décrit actuellement sous le terme de réaction de Paul-

Bunnet, Davidsohn » auquel il est préférable de donner avec M. SOHIER le nom de réaction d'agglutination (R. A.) adopté d'ailleurs par M. DEMANCHE, désignant ainsi la nature de la réaction qui est l'agglutination à un taux élevé et dans des conditions déterminées des globules rouges de mouton en présence de sérum de sujets atteints de M. I.

• La pratique qui consiste à la désigner sous le nom de réaction de Paul-Bunnet n'indique que les auteurs qui ont découvert une partie des éléments qui ont permis son application pratique (agglutinabilité des hématies de mouton) et passe sous silence les expérimentateurs qui ont précisé la qualité des agglutinines anti-mouton qui, à nos yeux, constitue le facteur le plus important.

CHAPITRE II

HISTORIQUE DE LA DECOUVERTE DE LA REACTION D'AGGLUTINATION (R. A.)

Jusqu'aux travaux de FORSSMAN il semblait établi que l'injection à un organisme d'un antigène déterminé faisait apparaître des anticorps spécifiques susceptibles d'agir sur l'antigène qui avait provoqué leur apparition et seulement sur lui. La réaction antigène-anticorps que l'on met en évidence au laboratoire par divers procédés : agglutination, précipitation, floculation, fixation du complément, lyse, était donc considérée comme étroitement spécifique. Or en 1911 FORSSMAN poursuivant des recherches sur la formation des hémolysines anti-mouton et anti-chèvre, observa un phénomène curieux : l'injection au lapin de certains tissus, certains organes, certaines humeurs provenant de différentes espèces animales, détermine l'apparition chez le lapin d'hémolysines pour les globules rouges du mouton et de la chèvre.

Ainsi FORSSMAN attirait l'attention sur ce fait remarquable que des substances possédant une fonction antigénique définie — telle que les globules rouges de mouton — peuvent réagir non seulement avec leurs anticorps

homologues (hémolysines anti-mouton produites par l'injection à un animal de globules rouges de mouton) mais aussi avec d'autres anticorps (anticorps hétérologues) dont l'élaboration a été provoquée par l'injection d'une substance (extrait de cobaye) sans rapport apparent avec l'antigène considéré (globules rouges de mouton).

Les substances qui sont douées de telles fonctions antigéniques — c'est-à-dire capables de réagir non seulement avec leurs propres anticorps, mais aussi avec des anticorps élaborés en dehors de leur intervention — sont appelés hétéro-antigènes de Forssman (ou antigène Forssman) et on appelle « hétérophiles » ou anticorps Forssman les anticorps auxquels elles donnent naissance ; les termes d'homologues ou d'isophiles étant réservés aux anticorps dont l'action se limite aux substances employées pour leur production.

Les expériences de FORSSMANN avaient été réalisées avec des émulsions d'organes de cobaye. Par la suite on constata que les émulsions d'organes d'autres animaux : cobaye, cheval, chien, chat, possédaient l'antigène F. tandis que l'émulsion d'organes de lapin, rat, bœuf, en étaient dépourvus.

Il fut possible dès lors de distinguer deux groupes parmi les animaux, suivant qu'ils possèdent ou non l'antigène F. :

Le groupe cobaye : possédant l'antigène F.

Le groupe lapin : ne le possédant pas.

Quant à l'homme SCHIF et ADELBERGER, SCHIF et FRIEDBERGER, DUJARRIC DE LA RIVIERE et KOSOVITCH ont montré que les globules rouges des groupes A et AB, ou plus

simplement les hématies contenant l'agglutinogène A, possèdent l'antigène F alors que les globules rouges des groupes O et B en sont dépourvus.

La découverte de FORSSMAN n'avait pas qu'un intérêt spéculatif. Elle devait non seulement ouvrir une voie nouvelle dans le domaine de l'immunologie, mais encore être suivie d'applications pratiques.

Depuis longtemps on savait que certains sérums humains avaient la propriété de lyser et d'agglutiner les globules rouges de mouton, mais à des taux en général très faibles. HANGANATZIU en 1924 montra que l'activité de ces anticorps est notablement augmentée si le sujet a reçu des injections de sérum de cheval. Il observa ce fait dans les conditions suivantes :

« Le 11 octobre 1924, en lisant le résultat de réactions de B. W., j'ai observé une réaction qui, à première vue, semblait fortement positive, le contrôle montrant même une légère fixation. Considérant cette réaction avec plus d'attention j'ai pu constater qu'il ne s'agissait point d'une réaction habituelle, mais que les G. R. étaient seulement agglomérés et déposés. L'agitation du liquide ne modifia pas cette agglomération Il s'agissait d'une agglutination intense des G. R. de mouton dans tous les tubes qui contenaient le sérum en question J'ai trouvé que le sérum de cet individu contenait en quantité considérable de l'hémagglutinine anti-mouton. Cette agglutinine n'était d'ailleurs pas spécifique, car la même réaction se produisait avec les G. R. de cheval, cobaye, lapin, veau, porc. Son importance pratique réside dans le fait qu'elle peut

donner lieu à une fausse interprétation de la réaction de B. W. »

Etudiant avec soin les antécédents du malade, HANGANATZIU a l'attention attirée sur le fait que 10 jours auparavant le sujet avait reçu une injection de sérum antitétanique ayant provoqué cinq jours plus tard des accidents sériques. Supposant que cette injection de sérum avait pu être la cause de l'apparition de ces agglutinines anti-mouton, il poursuivit des recherches dans ce sens. Ses conclusions furent les suivantes :

— Chaque individu injecté avec du sérum de cheval produit des agglutinines non spécifiques pour toute une série de G. R.

— Ces agglutinines apparaissent vers le 10^e-11^e jour.

— L'apparition de ces agglutinines ne semble dépendre ni de la quantité de sérum injecté, ni du nombre des injections reçues, ni de la maladie sérique.

— Sur 100 sérums examinés, provenant d'individus non traités par le sérum de cheval, 4 ont présenté des agglutinines.

DEICHER (1926) confirme ces recherches et montre que la réaction est liée uniquement à l'injection de sérum de cheval.

LESNE et WAITZ à leur tour confirment les résultats obtenus par HANGANATZIU et DEICHER et montrent la constance de la réaction chez tous les sujets ayant reçu du sérum de cheval.

Les mêmes résultats sont retrouvés en Amérique par DAVIDSOHN (1929-30) qui constate l'augmentation des lysi-

nes et agglutinines anti-mouton dans le sérum des sujets ayant reçu des injections de sérum de cheval. Il remarque en outre que le taux des agglutinines et hémolysines anti-mouton est beaucoup plus élevé chez les sujets qui, à la suite d'injection de sérum, ont présenté des accidents sériques, que chez ceux indemnes de tels accidents. Il note aussi que dans les cas de maladies sériques produites par l'injection de sérum de bœuf, on ne trouve pas d'anticorps hétérophiles, ce qui n'est pas pour nous surprendre puisque le bœuf ne possède pas dans ses organes l'antigène F.

Poursuivant les études de DAVIPSOHN sur la présence d'anticorps hétérophiles dans la maladie sérique, PAUL et BUNNELL ont recherché dans un certain nombre d'états morbides la présence d'anticorps hétérophiles. « Notre attention, écrivent-ils, se tourna d'abord sur le rhumatisme articulaire aigu, à cause des ressemblances existant entre les deux affections : éruptions cutanées, engorgement ganglionnaire, polyarthrites, mais il ne nous fut pas possible de trouver dans ce cas une augmentation appréciable des anticorps hétérophiles. Au cours de cette étude on put rassembler un certain nombre de cas de maladie sérique et toute une variété d'états pathologiques. C'est tout à fait par hasard que l'on découvrit la présence d'anticorps hétérophiles dans le sérum d'un sujet atteint de M. I., à un taux beaucoup plus élevé qu'il ne l'avait été décrit dans la maladie sérique ou que nous l'avions trouvé dans les affections que nous avons étudiées. »

En 1933 FRIEDMANN et BEER confirment les travaux des savants américains.

Les résultats auxquels ces derniers étaient parvenus avaient une valeur diagnostique certaine. Mais l'augmentation du taux des agglutinines anti-mouton, lors de l'injection de sérum thérapeutique, rendait la réaction de valeur pratique limitée, d'autant que parfois l'intensité des signes généraux, le caractère pseudo-membraneux de l'angine — en imposant pour une angine diphtérique — des injections de sérum antidiphtérique sont pratiquées avant que ne soient connus les résultats de l'ensemencement.

La découverte de la nature des agglutinines anti-mouton dans la M. I. allait donner au test sérologique une réelle valeur pratique. En 1935, DAVIDSOHN eut le mérite de démontrer que les agglutinines anti-mouton n'appartiennent pas, dans la M. I., au type FORSSMAN, à l'inverse de celles qui existent chez les sujets normaux ou ayant reçu des injections de sérum thérapeutique. Ce fait fut découvert simultanément par BAILLEY et RAFFEL, puis confirmé par STUART.

Le sang des sujets atteints de M. I. présente en effet une double modification : Quantitative : c'est l'augmentation du taux des agglutinines anti-mouton, phénomène observé d'abord par PAUL et BUNNELL ; qualitative : c'est l'apparition d'un type particulier d'agglutinines (DAVIDSOHN).

Ces deux caractères les différencient non seulement des sérums normaux, mais aussi et surtout des sérums de malades ayant reçu des injections de sérum de cheval. Chez ces derniers le taux des agglutinines est augmenté, mais la nature des agglutinines, toujours de type Forssman, n'est pas modifiée. Dans la M. I. au contraire les

agglutinines anti-mouton sont d'un type particulier — elles s'apparentent aux anticorps F, puisque comme ces derniers elles agglutinent les hématies de mouton — elles en diffèrent cependant par leur non-absorption par des organes contenant l'antigène F (rein de cobaye par exemple) ce qui est, croyons-nous, leur caractère essentiel, alors qu'elles sont absorbées par un extrait d'organe ne possédant pas l'antigène F.

Le principe de la réaction que nous allons étudier plus en détail consistera donc non seulement à doser les agglutinines anti-mouton, mais aussi et surtout à déterminer leur nature par des épreuves d'absorption.

CHAPITRE III

TECHNIQUE DE LA REACTION D'AGGLUTINATION

Comme nous l'indiquions dans le chapitre précédent, le but de la réaction est de mettre en évidence dans le sérum des sujets atteints de M. I la présence d'agglutinines anti-mouton ayant deux caractères essentiels :

— d'une part quantitatif . leur taux doit être tel que le sérum provoque encore l'agglutination pour une dilution supérieure à 1/80.

— d'autre part qualitatif . les agglutinines anti-mouton devant être absorbées complètement par les extraits de globules rouges de bœuf, et ne pas l'être par les extraits de rein de cobaye.

1. — Technique de Davidsohn

Elle comprend deux parties : dosage de l'agglutinine anti-mouton, et détermination de sa nature par la méthode de l'absorption de l'anticorps par l'antigène correspondant.

Pour cela deux antigènes sont employés : un extrait de rein de cobaye fournissant l'antigène F, un extrait de globules rouges de bœuf ne contenant pas l'antigène F.

La technique de DAVIDSOHN que nous allons exposer a été rapportée en France par M. DURUPT, ainsi que les résultats obtenus par l'auteur américain.

a) *Titration des agglutinines*

Dans une série de 12 tubes à hémolyse on distribue de l'eau physiologique à raison de 0 cc. 4 pour le premier tube, 0 cc. 25 pour les tubes suivants.

Puis on ajoute 0 cc. 1 de sérum inactivé dans le premier tube, et l'on prélève 0 cc. 25 de cette dilution qu'on reporte dans le deuxième tube ; 0 cc. 25 sont ensuite porté du deuxième tube dans le troisième, et ainsi de suite jusqu'au douzième dont on rejette 0 cc. 25.

Par dédoublement successif on obtient ainsi une série de dilutions du sérum depuis $1/5$ jusqu'à $1/10.240$.

Dans chaque tube on ajoute enfin 0 cc. 1 d'une suspension à 2 % dans l'eau physiologique de globules rouges de mouton lavés.

On agite et on laisse 2 heures à la température du laboratoire.

Au bout de ce temps on fait la lecture à l'œil nu ou au microscope, et on cherche quelle est la dilution la plus étendue de sérum qui provoque une agglutination nettement visible. Le taux de cette dilution constitue le titre agglutinatif.

DAVIDSOHN rapportant le volume de sérum à la quantité totale de liquide contenue dans les tubes calcule que les taux de dilution sont alors non plus de $1/5$, $1/10$ mais de $1/7$, $1/14$

b) *Identification des agglutinines*

Préparation des extraits absorbants. — DAVIDSOHN a expérimenté les extraits de rein de cobaye et de lapin, de cœur de bœuf, de globules rouges de mouton et de bœuf, et à titre de contrôle des suspensions de kaolin.

Les antigènes les plus caractéristiques ont été le rein de cobaye, les globules rouges de bœuf. ♦

On les prépare de la même manière. On fait une suspension à 20 % de rein lavé et broyé. On la chauffe au bain-marie bouillant pendant une heure ; on compense la perte par évaporation avec de l'eau distillée et on ajoute 0,5 % d'acide phénique. Pour la préparation des globules rouges de bœuf on opère de la même façon, mais en partant d'hématies de bœuf lavées à l'eau physiologique puis diluées à 20 %, enfin chauffées et phéniquées comme pour le rein de cobaye.

Ces suspensions peuvent être ainsi gardées plusieurs mois à la glacière.

Epreuve d'absorption. — Elle comprend deux temps : l'absorption, puis le dosage consécutif des agglutinines.

On introduit dans 2 tubes à hémolyse 0 cc. 1 de sérum inactivé. Dans le premier tube on ajoute 0 cc. 5 d'extrait de rein de cobaye, dans le deuxième 0 cc. 5 de globules rouges de bœuf.

On laisse les tubes une heure à la température du laboratoire en ayant soin de les agiter tous les quarts d'heure.

Puis on centrifuge ces tubes 10 minutes à 1500 tours.

On a par ailleurs préparé 2 séries de 6 tubes à hémolyse

dans lesquels on a distribué 0 cc. 25 de sérum physiologique.

Dans le premier tube de la 1^{re} série on introduit 0 cc. 25 de l'extrait centrifugé de rein, puis on fait des dédoublements successifs comme pour la première épreuve de titrage.

On procède de même pour la 2^e série avec l'extrait centrifugé de globules rouges de bœuf.

Ceci étant fait, on ajoute dans tous les tubes 0 cc. 1 d'une suspension à 2 % de globules rouges de mouton.

On laisse les tubes 2 heures à la température du laboratoire et on procède à la lecture.

En comparant les titres ainsi obtenus après absorption par chacun des deux antigènes avec ceux fournis par la première épreuve on connaît la proportion d'anticorps absorbés et on pourra évaluer en pourcentage le coefficient d'absorption de ces antigènes.

2. Technique de M. Demanche

M. DEMANCHE a apporté en 1937 quelques modifications à la technique de DAVIDSOHN. Dans tous les cas il pratique systématiquement le titrage des agglutinines et leur identification par la méthode d'absorption.

La réaction comporte :

1. La dilution du sérum à étudier par de l'eau physiologique et par chacun des 2 antigènes.

2. Le titrage simultané des agglutinines dans ces trois dilutions de sérum.

On obtient ainsi en fin d'expérience la formule complète des anticorps du sérum étudié.

Les dilutions initiales du sérum sont ainsi obtenues : dans 3 tubes (type Kahn) on introduit 0 cc. 2 de sérum inactivé, et on ajoute 0 cc. 8 d'eau physiologique dans le premier tube, 0 cc. 8 d'émulsion de globules rouges de bœuf dans le deuxième, 0 cc. 8 d'émulsion de rein de cobaye dans le troisième. Le taux de dilution du sérum dans ces trois tubes est donc de $1/5$.

On laisse le mélange une heure à la température du laboratoire en agitant toutes les quinze minutes.

Pendant ce temps on prépare 10 ou 12 tubes à hémolyse dans lesquels on distribue — sauf dans le premier de chaque série — 0 cc. 25 d'eau physiologique.

Au bout d'une heure les deux tubes de la dilution initiale qui contiennent l'antigène sont centrifugés pendant 10 minutes à 1500 tours.

Puis on répartit le sérum dilué (dans l'eau physiologique et dans chacun des deux antigènes) dans les tubes des 3. galeries à raison de 0 cc. 25 dans les deux premiers, puis en reportant 0 cc. 25 du contenu du deuxième dans le troisième et ainsi de suite jusqu'au dernier tube dont on rejette 0 cc. 25. On obtient ainsi des dilutions progressives allant de $1/5$ jusqu'à $1/10.240$ (12^e tube). Ces distributions sont faites au moyen d'un rhéomètre de Vernes.

On ajoute ensuite dans tous les tubes 0 cc. 1 de la suspension de globules rouges de mouton à 2 % et on laisse les tubes sur la table du laboratoire.

Au bout de 2 heures on pratique la lecture en plaçant les tubes inclinés au-dessus d'un miroir concave et en

regardant leur image grossie. Ce procédé plus rapide que la lecture au microscope donne autant de précision.

M. DEMANCHE évalue l'activité de chaque sérum en unités d'agglutinines, celles-ci étant définies par la plus petite quantité de sérum pur qui provoque une agglutination nette. Or le volume du sérum pur ou dilué introduit dans chaque tube étant de 0 cc. 25, le nombre d'unités d'agglutinines contenues dans un sérum sera donc exprimé par le taux de la dilution la plus étendue à laquelle ce volume de 0 cc. 25 sera capable de provoquer l'agglutination. La dilution initiale étant de $1/5$ le nombre d'unités croîtra par multiple de 5.

Quant au pouvoir d'absorption des différents antigènes il se mesure par le rapport du nombre des agglutinines absorbées à celui des mêmes unités contenues dans le sérum pur.

M. DEMANCHE exprime en outre par un nombre le pouvoir agglutinant du sérum en notant par les chiffres 1 et 2 les degrés d'agglutination dans chaque tube.

3. Technique de M. Sohier

La technique employée par M. SOHIER au Val-de-Grâce puis au Laboratoire de l'Hôpital Desgenettes, et qui est celle que nous avons utilisée, est dans l'ensemble très voisine de celle proposée par M. DEMANCHE.

Matériel nécessaire

Tubes type Vernes (3 séries de 9, 12 ou 15 tubes par réaction).

Tubes types Vernes : 3.

3 pipettes de 1 cc. graduées au 1/10 à large extrémité.

Rhéomètre de Vernes de 1 cc. réglé à 0 cc. 25.

Eau salée à 9 p. 1000.

Hématics de mouton : suspension à 2 %,

Antigènes. Extrait de rein de cobaye. Extrait de globules de bœuf.

Préparation des antigènes

Elle se fait suivant le procédé indiqué par DÁVIDSOHN.
Nous l'avons signalé plus haut.

Réaction

Chauffer les sérums à expertiser 1/2 heure à 56°.

Préparer les 3 dilutions des sérums à expertiser en eau physiologique et avec chacun des antigènes. Pour cela prendre 3 tubes Vernes (75 x 10 mm.) ; mettre dans chacun d'eux 0 cc. 2 du sérum à expertiser inactivé et ajouter

Au 1^{er} tube marqué A : 0 cc. 8 d'eau physiologique.

Au 2^e tube marqué B : 0 cc. 8 de l'antigène globules de bœuf.

Au 3^e tube marqué C : 0 cc. 8 de l'antigène rein de cobaye.

On aura eu soin — avant d'ajouter chacun des antigènes — de l'agiter et bien l'homogénéiser.

Chacune des dilutions au 1/5^e B et C ainsi préparée sera laissée à la température du laboratoire pendant une heure et agitée toutes les quinze minutes.

Préparer 3 séries de 9, 12 ou 15 tubes de Vernes, étiquetées A, B, C, dans lesquels on distribue au rhéomètre,

sauf dans le premier tube, 0 cc 25 d'eau physiologique.

Faire pour la série A (sérum pur) les dilutions du sérum en ajoutant au rhéomètre 0 cc. 25 de sérum dilué au $\frac{1}{5}$ (tube A) dans le 1^{er} et le 2^e tube. Après mélange on reporte 0 cc. 25 du 2^e tube dans le 3^e et ainsi de suite jusqu'au dernier tube dont rejette 0 cc. 25.

Ajouter dans chaque tube avec la pipette de 1 cc. graduée au $\frac{1}{10}$, 0 cc 1 de la suspension de globules de mouton à 2 %.

L'heure écoulée, on centrifuge pendant 10 minutes à 1500 tours les tubes contenant les antigènes (extrait de globules de bœuf : tube B ; extrait de rein de cobaye : tube C).

Prélever le sérum surnageant du tube B et le répartir (comme précédemment pour le sérum pur) dans la galerie B. Faire de même pour le sérum C qui sera réparti dans la galerie C.

Ajouter aux tubes des séries B et C 0 cc. 1 de globules de mouton dilués à 2 %.

Laisser à la température du laboratoire.

Lecture

Elle se fait classiquement après 2 heures. Notre Maître M. le Professeur SOHIER a proposé de la faire après ce délai mais aussi après 24 heures. Les agglutinations, ainsi qu'il a pu le vérifier sur de nombreuses réactions, apparaissent alors beaucoup plus nettement mais sans modifier notablement les taux trouvés lors de la première lecture. Une telle méthode est en particulier à recommander lorsqu'on n'est pas encore habitué à la lecture de la

réaction.

La technique même d'examen des tubes est la suivante : le tube incliné avec précaution au-dessus d'un miroir concave et tenu entre le pouce et l'index est secoué d'un léger coup du 3^e ou du 4^e doigt venant frapper la partie inférieure du tube.

Ce procédé est surtout utile pour les agglutinines fines. On voit alors le culot sédimenté des hématies se déliter en grains plus ou moins gros ou en amas dans le liquide surnageant. La non-agglutination au contraire se traduit par un déroulement en volutes d'aspect nuageux (fumée de tabac) dans le liquide.

Les tubes une fois secoués de cette manière et de façon toujours égale à elle-même, sont ensuite remis en position verticale ; on apprécie alors le degré d'agglutination.

M. SOHIER évalue pour chacun d'eux l'intensité de la réaction de 0 à 4.

Il donne le chiffre

4 Lorsque les hématies agglutinées forment un placard unique.

3 Lorsque les hématies sont agglutinées en gros grains réguliers dans un liquide clair.

2 Lorsque les hématies sont agglutinées en petits grains réguliers dans un liquide rosé.

1 Lorsque les hématies agglutinées ne sont visibles qu'au miroir concave.

0 En l'absence de toute agglutination.

On a pu dire que l'agglutination forte en un amas unique était caractéristique de la M. I. En fait nous ne l'avons jamais vu manquer dans les premiers tubes, du

moins avec les sérums de sujets atteints de M. I. Mais cet aspect peut être rencontré avec des sérums au pouvoir agglutinant élevé, dont les agglutinines sont de type Forssman (sérum de sujets atteints d'accident sérique par exemple). Ce signe ne peut donc être considéré comme spécifique.

Interprétation

On peut considérer comme positives faibles les réactions donnant un taux faible d'agglutination (au moins 1/80) à la condition que le pouvoir agglutinant soit totalement absorbé par les globules de bœuf.

L'intensité de la réaction sera appréciée selon l'importance du taux agglutinant du sérum pur.

La réponse sera donnée de la façon suivante :

Exemple de réaction fortement positive

Sérum pur	443.	322.	211
Sérum + globules de bœuf..	000.	000.	000
Sérum + rein de cobaye.....	433.	211.	111

CHAPITRE IV

SPECIFITE DE LA REACTION

Il est un problème auquel tous les travaux consacrés à la R. A. font allusion : c'est celui de la spécificité de la réaction.

L'existence fréquente d'agglutinines anti-mouton chez des sujets apparemment indemnes de toute affection, le fait surtout que la R. A., en l'absence d'agent étiologique défini, ne fait pas intervenir d'élément spécifique, font qu'il est légitime de l'interroger sur la confiance que l'on peut avoir en une réaction reposant sur des bases paraissant si incertaines.

Remarquons dès maintenant qu'il est possible de répondre aux deux critiques que nous venons d'énoncer.

En ce qui concerne l'existence d'agglutinines anti-mouton chez des sujets apparemment en bonne santé, il convient de noter qu'il ne s'agit là que d'une similitude ne portant que sur l'une des propriétés du sérum des sujets atteints de M. I. ; nous avons suffisamment insisté sur la valeur plus grande de la qualité plutôt que de la quantité des agglutinines — permettant de distinguer nettement

les agglutinines de la M. I. de celles rencontrées même à des taux élevés chez des sujets normaux — pour ne pas y revenir.

Par ailleurs, l'intervention dans une réaction d'un élément qui n'est pas — selon toute vraisemblance — l'agent pathogène lui-même, ne constitue pas un fait unique en Immunologie. Il existe en effet une réaction d'agglutination couramment utilisée en clinique, dont la valeur n'est pas discutée : le séro-diagnostic du typhus par la réaction de Weil-Félix ; et cependant elle met en jeu un antigène qui n'est pas — en l'état actuel de nos connaissances — l'agent pathogène du typhus. Le sérum des typhiques en effet agglutine à un taux élevé le *Protéus* X19 — isolé initialement de l'urine de typhique — mais qui n'est pas l'agent causal de la maladie, pas plus que l'hématie de mouton ne saurait être celui de la M. I. Il s'agit d'une bactérie vivante dans un cas, d'un élément cellulaire dans l'autre ; mais le rapprochement entre ces deux réactions — qui fut d'ailleurs fait par M. SOBIER lors de son étude sur la R. A. — nous a paru devoir être signalé, ne serait-ce que pour indiquer que l'on ne saurait a priori refuser à l'une la valeur que l'on accorde à l'autre.

Toutefois la spécificité de la R. A. méritait d'être démontrée — ce que nous nous efforcerons de faire — à l'aide de preuves plus convaincantes qu'une simple analogie.

Nous les rechercherons d'abord dans le fait que la R. A. est positive dans tous les cas se présentant cliniquement et hématologiquement comme des M. I. typiques, alors qu'elle est négative dans des affections de symptomatologie

voisine, mais d'étiologie certainement différente. Ce sont là des « preuves cliniques statistiques ».

Un second ordre de preuves, que nous appellerons « preuves expérimentales », est fourni par la constatation d'une R. A. positive dans le sérum de l'animal ou de l'homme, après essai de reproduction expérimentale de la maladie.

1. Preuves cliniques statistiques

A. LA REACTION D'AGGLUTINATION

EN DEHORS DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE

DAVIDSOHN, M. DEMANCHE, MM. SOHIER, PARNET et BERNIER ont montré par l'étude de très nombreuses réactions portant sur les affections les plus diverses que la R. A. était toujours négative, hors les cas de M. I.

Les observations que nous apportons, et qui ont été recueillies par notre Maître, M. le Professeur SOHIER, tant au Val-de-Grâce qu'à l'Hôpital Desgenettes, en sont une preuve de plus.

1. *Observations du Service des Contagieux du Val-de-Grâce*

Sur 37 malades hospitalisés dans le service des contagieux du Val-de-Grâce, et pour lesquels M. SOHIER fit pratiquer une R. A., 28 étaient atteints d'affections autres que la M. I. On note 25 angines banales, 1 rubéole, 2 ictères.

Chez ces sujets, les résultats de la R. A. ont été conformes dans l'ensemble à ceux des Américains et de M. DEMANCHE.

Les taux d'agglutination ont été les suivants :

Nature de l'affection	Nombre de cas	Nombre de R. A.	Nombre de R. A. ayant présentés une agglutination pour une dilution de							
			0	1	1	1	1	1	1	1
			5	10	20	40	80	160	320	
Angines	25	31	3	2	10	7	3	5	1	
Rubéole	1	1		1						
Ictère	2	3				2	1			

Nombre de R. A. ayant présenté une agglutination pour une dilution

inférieure à 1/80 : 29, soit 82,8 %.

égale à 1/80 : 5, soit 4,2 %.

supérieure à 1/80 : 1, soit 2,8 %.

Dans plus de 80 % des cas, le taux des agglutinines est resté inférieur au 1/80 (taux de positivité adopté) ; ce n'est que dans un faible pourcentage qu'il a atteint et dépassé le taux de 1/80.

Par contre ces agglutinines, à la différence des résultats de DAVIDSOHN et de M. DEMANCHE, ont été absorbées également par le rein de cobaye et les globules de bœuf dans la proportion moyenne de 80 %.

2. Observations du Service des Contagieux de l'Hôpital Desgenettes

Pendant l'année qui vient de s'écouler, nous avons pu examiner dans le service de M. SOHIER 109 sujets atteints d'affections variées. Pour la majorité d'entre eux (100) l'examen clinique a suffi à lui seul pour écarter le diagnostic de M. I. Dans tous ces cas, qui nous ont servi de témoins, nous avons tenu à nous assurer que la R. A. était négative.

Pour plus de clarté, nous avons groupé par catégories les différents états morbides, et résumé en un tableau les constatations que nous avons pu faire quant au pouvoir agglutinant du sérum.

NATURE DE L'AFFECTION	Nombre de cas	Nombre de réactions ayant présenté une agglutination pour une dilution de 0 1/5 1/10 1/20 1/40 1/80 1/160 1/320 1/640 1/1280									
Troubles neuro-psychiatriques chez des sujets apparemment indemnes par ailleurs de toute affection Angines diphtériques ou autres.. Phlegmons amygdaliens .. Rougeole .. Rubéole .. Oreillons .. Scarlatine .. Erythème scarlatiniforme .. R. A. A..... Paludisme .. Méningite à méningo..... Méningite lymphocytaire bénigne.. Méliococcie .. Typhus .. Maladie de Hodgkin..... Ictère .. Etat infectieux fébrile..... Primo-infection tuberculeuse .. Coma hyperthermique d'origine loxi-infectieuse .. Adénopathie tuberculeuse .. Syndrome micropolycadénopathique Syndr. de condensation pulmon. de nature tuberculeuse..... Sclérose pulmonaire .. Cholémie familiale. Hépatosplénomégale .. Splénomégale chronique .. Réaction urticar. post-vaccinale...	6	43	11	11	7	1	1	1	1	1	1
	2	13	4	6	3	1	2	8	1	2	1
	1	4	3	1	2	1	1	1	2	1	1
	1	4	1	2	1	1	1	1	2	1	2
	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Nos résultats, dans l'ensemble, sont donc conformes — à peu de chose près — à ceux publiés jusqu'à présent. DAVIDSOHN indique chez les sujets normaux, ou en tout cas indemnes de M. I. ou de maladie sérique, un titre d'agglutination variant entre $1/3,5$ et $1/28$. Dans 1 % des cas seulement le taux atteindrait $1/56$. M. DEMANCHE signale que dans les $3/4$ des cas le taux ne dépasse pas $1/40$.

Nous avons en effet trouvé :

86 cas dont les taux sont inférieurs à $1/80$ (soit 84,2 p. 100) ;

16 cas dans lesquels le taux d'agglutination atteint et dépasse $1/80$ et se répartissant comme suit : 6 cas au taux de $1/80$: 5,7 % ; 10 cas à un taux supérieur à $1/80$: 9,8 %. Des taux élevés d'agglutinines hors le cas de M. I. ou de maladie sérique avaient déjà été entrevus par M. DEMANCHE qui signale une agglutination au taux de $1/640$.

La lecture a été faite en ne considérant comme valables que les agglutinations nettement visibles au miroir concave, les hématies agglutinées se présentant alors sous l'aspect de petits grains manifestement séparés les uns des autres et flottant dans un liquide clair. On ne doit pas tenir compte — pour éviter les erreurs dues à un facteur personnel — du granité très fin (agglutination fine) que l'on peut observer dans des dilutions plus étendues que celle à laquelle on a trouvé la dernière agglutination du type qui vient d'être décrit. Nous croyons devoir mettre en garde — en particulier les débutants — contre cette cause d'erreur qui d'ailleurs n'a pas de conséquences fâcheuses puisque l'épreuve d'identification

permettra d'apprécier la véritable nature des agglutinines.

Nous nous sommes demandé quels pouvaient être les facteurs à l'origine de ces agglutinations anormalement élevées en proportion de celles observées jusqu'alors. Nous ferons d'abord remarquer qu'elles ont été rencontrées chez des malades fébricitants, à l'état général touché (5 angines, 2 phlegmons péri-amygdaliens, 1 coma hyperthermique, 1 ictère infectieux, 1 méningite à méningocoque). Il est possible qu'une pyrexie élevée, entraînant des modifications humorales passagères, se traduise, entre autres, par une élévation du taux des agglutinines anti-mouton. Il pourrait s'agir également d'un facteur tenant à la technique employée au laboratoire de l'Hôpital Desgenettes. Une fois lavés en effet, les globules de mouton qui vont servir à la réaction sont mis à la glacière pendant une demi-heure au moins avant d'être répartis dans les tubes. Or on a signalé, en particulier dans l'étude des isoagglutinogènes des hématies, et des isoagglutinines correspondantes que certaines agglutinations se faisaient plus facilement à froid qu'à la température ordinaire. Toutefois les quelques contrôles que nous avons effectué ne nous ont pas permis de confirmer cette hypothèse.

La constatation dans certains cas d'un taux relativement élevé d'agglutinines montre par ailleurs l'intérêt qu'il y a de pratiquer systématiquement, non seulement le titrage des agglutinines, mais aussi leur identification puisqu'aussi bien le taux des agglutinines anti-mouton ne peut dans un certain nombre de cas suffire à lui seul à identifier avec certitude une M. I.

Nous avons recherché en outre si nos résultats — en ce qui concerne l'absorption des agglutinines par les globules de bœuf, en dehors de la M. I. — étaient superposables à ceux publiés jusqu'ici. DAVIDSOHN, en 1937, indiquait un pourcentage d'absorption de 35 %. L'année suivante M. DEMANCHE signale que l'absorption des agglutinines par les globules de bœuf, souvent nulle, est toujours inférieure à celle par le rein de cobaye. Calculant le taux moyen d'absorption des agglutinines anti-mouton par les globules de bœuf, nous l'avons trouvé de 81 %, en augmentation sur les chiffres communément admis jusqu'ici. Par ailleurs l'absorption des agglutinines par le rein de cobaye, totale pour DAVIDSOHN et M. DEMANCHE, a été en moyenne de 93 %.

B. LA REACTION D'AGGLUTINATION DANS LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE

En regard des cas nombreux dans lesquels la R. A., en accord avec les signes cliniques et hématologiques, s'est montré négative, nous envisagerons maintenant ceux pour lesquels le critère sérologique a été positif.

1. Observations du service des contagieux du Val-de-Grâce

Parmi les observations inédites que M. SOHIER nous a fait l'honneur de nous confier, il en est 6 de sujets atteints de M. I. (1).

(1) Pour plus de commodité nous emploierons pour la rédaction des tableaux figurant dans chaque observation les signes conventionnels suivants :

OBSERVATION 13. — Del., angine avec association fusospirillaire, précédée d'une période d'asthénie, d'amaigrissement.

A	B	C	P	L.Mm	M
	%	%		+	
80	100	0	44	48	8

OBSERVATION 15. — D'Argeul..., garçon de 7 ans traité par M. le Médecin Commandant BOLZINGER (de Metz) qui a bien voulu nous envoyer le sérum à étudier. Depuis 10 jours: asthénie marquée, état saburral des voies digestives, diarrhée légère. La fièvre, modérée les premiers jours, atteint en quelques jours 39°; elle évolue par grandes oscillations avec pouls aux environs de 100. Rate palpable. Le médecin traitant pense à une affection typho-paratyphoïdique et envoie l'enfant à l'hôpital.

A l'entrée : température en plateau autour de 38°, pouls

Jour de maladie : J.M.

Taux des agglutinines : A.

Absorption par les globules de bœuf : B %.

Absorption par le rein de Cobaye : C %.

Globules blancs : G.B.

Polynucléaires % : P.

Lymphocytes et moyens mononucléaires % : L.Mm.

Monocytes % : M.

Leucoblastes % : Lb.

Métamyélocytes neutrophiles % : Mt.

Cellules de Türk : C.T.

+ Nous ne donnons dans ces tableaux que le pourcentage global des éléments mononucléés non monocytaires sans tenir compte du nombre d'éléments atypiques de la lignée lymphocytaire (lymphocytes et moyens mononucléaires). Dans les préparations que nous avons examinées le pourcentage des cellules mononucléées atypiques variait entre 2 et 15 %.

à 80. Etat saburral des voies digestives, splénomégalie palpable, micropolyadénopathie.

Hémoculture, séro-diagnostic, culture des selles et d'urines : négatives.

La F.H^eL, révélant l'existence d'une mononucléose importante oriente le diagnostic vers la M. I.

J. M.	G. B.	P	L.Mm	M (n. c.)	CT	Lb
10 ^e	13.000	19	15	51	1	3
15 ^e	11.200	23	8	59	1	4
18 ^e	10.400	28	12	56	3	
23 ^e	6.100	29,5	8,5	58,5		
32 ^e	5.900	49	15	34		

Une reprise du processus infectieux au 15^e jour de l'affection s'apparentant davantage au tableau clinique de la M. I. est en faveur — avec l'examen de sang — d'une M. I. On note alors l'apparition d'une angine pultacée banale, accompagnée de phénomènes infectieux aigus, d'une recrudescence de la splénomégalie et de l'adénopathie.

Une R. A. pratiquée au 21^e jour est fortement positive :

taux d'agglutination : 1/2.560.

absorption par les globules de bœuf : 100 %.

absorption par le rein de cobaye : 0 %.

L'évolution vers l'apyrexie définitive se fait en 5 jours. Après 5 jours d'apyrexie l'enfant sort cliniquement guéri.

(n. c.). — Les examens hématologiques n'ont pas été effectués au laboratoire du Val-de-Grâce ou de l'Hôpital Desgenettes, la nature exacte des éléments mononucléés n'a pas été vérifiée par nous. On peut se demander s'il s'agissait non pas de cellules monocytaires mais de moyens mononucléaires atypiques. Nous avons rappelé par ailleurs les difficultés d'interprétation des frottis de sang et les variations constatées par les observateurs.

OBSERVATION 26. — Luc..., angine érythémato-pultacée, adénopathies volumineuses multiples prédominant à la région cervicale. Splénomégalie palpable. Asthénie. Température 38°,5.

J. M.	A	B	C	G. B.	P	L. Mm.	M	CT	Mt
		%	%						
10 ^e				15.000	21	70	6	1	2
16 ^e	40	100	0	7.000					

Au 16^e jour la R. A. était donc positive.

OBSERVATION 29. — Cug... (sérum envoyé par M. le Médecin commandant FREJAVILLE de Poitiers). Angine avec association fuso-spirillaire. Adénopathie de la nuque et carotidienne droite avec périadénite. Rate palpable. Température 37°,9 persistant pendant 6 jours. Asthénie. Disparition de l'angine et des adénopathies en 10 jours.

A ce moment : rate encore débordante.

J. M.	A	B	C	G. B.	P	L. Mm.	M(n. c.)
		%	%				
3 ^e				8.300	38	12	50
6 ^e	640						
8 ^e				7.960	38	17	45
13 ^e	160	100	0				
20 ^e	40	100	0				
26 ^e					47	13	40

OBSERVATION 31. — Ponl..., angine érythémato-pultacée, adénopathie cervicale et sous-maxillaire. Rate palpable. Température 38° ayant duré 8 jours. Asthénie.

J. M.	A	B	C	G. B.	P	L. Mm.	M	CT
		%	%					
18 ^e	2560	100	0	10.200	26	59	15	
32 ^e	1280	100	0	5.900	35	61	7	1

OBSERVATION 32. — Kreub..., angine pseudo-membraneuse. Adénopathie cervicale, sous-maxillaire, inguinale. Rate palpable. Température 38°,5 durant 10 jours. Asthénie.

J. M.	A	B %	C %	G. B.	P	L. Mm	M	CT
8 ^e	80	93	0	8.600	35	56	9	
22 ^e	80	100	87	5.200	36	60	3	1

Ce sont là des observations typiques de M. I. avec séro-réactions positives. Remarquons toutefois que dans l'observation n° 26 le simple titrage des agglutinines n'aurait pas à lui seul suffi pour confirmer le diagnostic, le taux des agglutinines étant dans les limites normales. Seule l'épreuve d'absorption, en montrant la nature des agglutinines, a permis de déclarer la réaction positive.

Il est intéressant en outre de souligner la forme typhoïde sous laquelle s'est présentée l'observation n° 15. Notons cependant que les épistaxis, les céphalées, les ulcérations pharyngées, les taches rosées étaient absentes. Les traits dominants de l'affection ont été la constatation d'une splénomégalie chez un enfant présentant un syndrome infectieux marqué, une température qui avait atteint progressivement 39° et un état d'asthénie marqué. Ce n'est que tardivement que sont apparus l'angine, les adénopathies dont la constatation, en même temps qu'une recrudescence des phénomènes infectieux, une mononucléose sanguine, ont évoqué l'idée d'une M. I. confirmée par une R. A. fortement positive.

L'apparition souvent tardive des manifestations cliniquement décelables traduisant l'atteinte du système lymphoïde oro-pharyngé, amygdalien ou ganglionnaire, qui a été signalée d'ailleurs, explique que pendant un certain temps du moins le diagnostic puisse être difficile à faire. La R. A. n'en a ainsi que plus d'intérêt car elle apporte un élément précieux au clinicien.

2. *Observations du Service des Contagieux
de l'Hôpital Desgenettes*

Nous avons pu recueillir 8 observations de M. I., dont voici un bref résumé :

OBSERVATION 1. — Serr..., 21 ans, début brusque par une poussée thermique à 39° le 17 novembre 1940. Le lendemain, sur la constatation de ganglions cervicaux, axillaires, inguinaux (durs, sensibles, non adhérents), d'un état général médiocre, d'une pâleur marquée, d'une splénomégalie, il est envoyé à l'hôpital avec le diagnostic de « leucémie avec réaction ganglionnaire ».

J. M.	A	B %	C %	G. B.	P	L.Mm	M(n. c.)
6 ^e	640	98	50	11.600	18	19	49
11 ^e	640	98	50	10.000	18	35	39
75 ^e	640	75	50				

La rate, les ganglions diminuent en 4 jours ; guérison clinique début décembre.

OBSERVATION 12. — Fossec..., 27 ans.

Début le 6 janvier par malaises généraux : céphalées, courbatures, asthénie. Température 38°,5. Le 15 janvier, apparition d'une angine. A l'entrée à l'hôpital : angine ulcéro-membraneuse, adénopathie généralisée, rate palpable.

J. M.	A	B %	C %	G. B.	P	L.Mm	M	Lb	CT
11 ^e	2560	100	0		28	65	6	1	
15 ^e	640	100	0		27	62	8	1	2
17 ^e	640	100	0	9.000					
22 ^e	320	100	0	8.500	28	65	6		
36 ^e				8.000	49	46	5		

Sort de l'hôpital fin février, cliniquement guéri.

OBSERVATION 13. — Baral., 27 ans.

Début : aux environs du 10 janvier par des céphalées, avec température à 40°. En trois jours, chute de la température, apparition d'une angine s'accompagnant d'une réaction ganglionnaire locale volumineuse, douloureuse.

Entre à l'hôpital le 25 janvier. On note alors un exanthème oro-pharyngé, une ulcération au niveau du pilier antérieur gauche, ganglions carotidiens. Ictère. Urines ictériques, selles décolorées. Foie normal. Rate palpable. Asthénie.

J. M.	A	B %	C %	G. B.	P	L.Mm	M	Lb	CT
7 ^e	10240	99	0						
17 ^e					30	67	2		1
20 ^e				7.000	21	72	4	2	1
27 ^e	2560	99	0						
35 ^e	2560	99	0	6.200	50	49	1		

Sort le 17 février cliniquement guéri. Nous avons revu ultérieurement le sujet à plusieurs reprises : la guérison clinique se maintient. Les examens de laboratoire ont montré :

J. M.	A	B %	C %	G. B.	P	L.Mm	M	Lb	CT
61 ^e	80	50	0	6.000	44	52	4		
98 ^e	80	99	93	8.500	40	56	4		
138 ^e	20	100	100	5.600	42	53	2	2	1

OBSERVATION 26. — Duth..., 25 ans.

Début le 9 février par frissons, céphalées, température à 39°. Entre à l'hôpital le 14 février pour « état typhoïde ». On note alors : céphalées intenses, épistaxis, gargouillements de la fosse iliaque droite, douleurs abdominales diffuses, température 38°,5. Pas d'angine ni de ganglions, pas de splénomégalie.

Le 16 février apparition d'une ulcération au niveau du pilier antérieur et de l'amygdale droite, sans fausse membrane, adénopathie cervicale droite, ganglions inguinaux.

Urines foncées (présence de sels et de pigments biliaires,

urobiline +). Maillard à 16,6. La température descend peu à peu et prend le type ondulant. Traitement : sérum de convalescent.

J. M.	A	B %	C %	G. B.	P	L.Mm	M	Lb	CT
9 ^e	2560	100	50		49	46	5		
11 ^e				20.000	46	51	2		
13 ^e					53 ¹	40	5	1	1
16 ^e	10240	100	87						
20 ^e				14.000	41	56	1	1	1
30 ^e				12.000	69 ¹	25	6		
37 ^e	320	100	50						
47 ^e					59 ¹	34	7		

L'amélioration clinique se poursuit. Sort fin mars cliniquement guéri. Par la suite maintien d'un état de santé satisfaisant ; des examens ultérieurs ont montré :

J. M.	A	B %	C %	G. B.	P	L.Mm	M
55 ^e				9.500	42	54	4
83 ^e	1280	100	0				
114 ^e	320	100	75				
179 ^e	160	100	50				

OBSERVATION 45. — Cheval... Début le 7 mars par de l'asthénie et de la température. Entre à l'hôpital le 15 mars. A l'entrée : angine érythémato-pultacée, ganglions cervicaux, céphalées, insomnie, trachéo-bronchite. Pas de splénomégalie. En deux jours le malade redevient apyrétique.

(¹) Notons que le taux relativement élevé de polynucléaires par rapport aux chiffres habituellement notés dans la M. I. tient à l'apparition au cours de l'évolution de la M. I. d'une sinusite fronto-maxillaire, réveil d'une lésion ancienne et qui a nécessité une ponction. Il est logique d'admettre que cette suppuration a provoqué une élévation transitoire du taux des polynucléaires. Des faits semblables ont été signalé antérieurement par M. CHEVALLIER.

J. M.	A	B %	C %	G. B.	P	L.Mm	M	Lb
7 ^e				8.700	75	23	2	
12 ^e	640	99	0	9.000	33	62	4	1
14 ^e				12.000	14	82	4	
19 ^e	1280	99	50	6.000	33	61	5	

Sort le 27 mars cliniquement guéri.

Par la suite, le laboratoire a fourni les renseignements suivants :

J. M.	A	B %	C %	G. B.	P	L.Mm	M	Lb	CT
72 ^e	160	99	96	6.400	66	31	4		
90 ^e	320	87	75	9.000	60	32	6	1	1
121 ^e	160	99	87		54	40	6		

OBSERVATION 98. — Mme X..., (sérum transmis par M. le Médecin capitaine JACQUIER de Châteauroux).

Syndrome infectieux durable avec adénopathies, sans splénomégalie palpable, considéré cliniquement comme une M. I. Nous n'avons pu avoir l'observation détaillée.

J. M.	A	B %	C %	G. B.	P	L.Mm	M
16 juin	2560	100	0	14.000	25	71	4

OBSERVATION 105. — Bocq..., début le 26 juin par dysphagie et des ganglions sous-angulo-maxillaires droits. Entre à l'hôpital le 3 juillet. A l'entrée : angine érythémateuse, micropolyadénopathie, pas de splénomégalie palpable. Asthénie.

J. M.	A	B %	C %	G. B.	P	L.Mm.	M	CT
7 ^e	2560	100	75	6.000	46	48	5	1
12 ^e	1280	100	50	11.400	39	57	4	
19 ^e	320	100	50	7.600	46	39	14	1
24 ^e	320	99	75	6.800	45	49	6	
54 ^e	80	100	0					

OBSERVATION 121. — Roch... Début le 23 juillet par dysphagie, dysphonie. Entre à l'hôpital le 2 août : angine ulcéreuse, micropolyadénopathie, pas de splénomégalie palpable. Sort cliniquement guéri le 15 août.

J. M.	A	B %	C %	G. B.	P	L.Mm	M
15 ^e	80	93	0		44	48	8
23 ^e	320	100	0				
54 ^e	80	99	50				

De ces observations nous pouvons tirer les remarques suivantes :

D'abord le taux d'agglutination a toujours été supérieur au taux de 1/80, taux de positivité adopté. Nous avons en effet trouvé : 4 fois un taux de 1/80, 4 fois un taux de 1/160, 6 fois un taux de 1/320, 5 fois un taux de 1/640, 4 fois un taux de 1/1280, 6 fois un taux de 1/2560, 0 fois un taux de 1/5120, 2 fois un taux de 1/10.240.

Il ne semble pas, comme d'ailleurs M. DEMANCHE l'avait signalé, que ces variations soient en rapport avec l'intensité de la réaction leucocytaire, ni avec le degré d'acuité de la maladie.

On a pensé que les variations dans le taux des agglutinines étaient dues pour une part à la date à laquelle l'examen a été pratiqué : ce taux étant d'autant plus bas que les modifications humorales sont plus tardivement recherchées. S'il est vrai que d'une manière générale le taux des agglutinines va en diminuant à mesure que l'on s'éloigne du début de l'affection, du moins les variations humorales quantitatives observées entre différents malades pour lesquels la R. A. a été pratiquée sensiblement

à un même moment de l'évolution de l'affection, semblent montrer qu'elles dépendent davantage de la manière dont le sujet réagit vis-à-vis du virus, encore inconnu de la M. I., que la période de la M. I. à laquelle l'examen est pour la première fois pratiqué.

Les taux d'agglutinines les plus élevés, observés ailleurs que dans la M. I. étant de $1/640$, alors que le taux le plus bas dans la M. I. est de $1/80$, nous retrouvons la zone de chevauchement entre réactions négatives et réactions positives que M. DEMANCHE avait signalée. C'est là une raison de plus pour procéder chaque fois aux épreuves d'absorption avant de déclarer une réaction positive ou négative.

En accord avec les résultats obtenus par DAVIDSOHN, M. DEMANCHE et M. SORIER, nous avons toujours vu dans la M. I. les agglutinines anti-mouton être absorbées complètement par les globules de bœuf.

Quant à l'absorption des agglutinines anti-mouton par l'extrait de rein de cobaye, toujours nettement inférieure à celle des globules de bœuf, nous l'avons trouvée nulle dans 43,7 % des cas, alors que dans 56,2 % des cas elle était de 67 %. Nos résultats sont donc conformes à ceux de M. DEMANCHE et de DAVIDSOHN qui signale l'avoir rencontrée au taux maximum de 69 %.

Dans tous les cas où la R. A. a été positive, nous avons constaté — au moins à un moment de l'évolution de l'affection — les signes cliniques et hématologiques caractéristiques de la M. I.

C. LES REACTIONS D'AGGLUTINATION NEGATIVES
DANS DES SYNDROMES CLINIQUEMENT TRES VOISINS
DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE

Il est des cas enfin se présentant comme des M. I. dans lesquels cependant le résultat de la R. A. contraste avec les signes cliniques et hématologiques.

1. *Observations du Service des Contagieux
du Val-de-Grâce et de l'Hôpital Desgenettes*

M. SOHIER a recueilli à cet égard un certain nombre d'observations caractéristiques.

L'une d'entre elles a été publiée par MM. SOHIER, PARNET et BERNIER en 1939.

Il s'agit d'un malade qui avait présenté une angine érythémato-pultacée avec fièvre à 39°, adénopathies douloureuses cervicales puis généralisées. G. B. : 16.100, mononucléose à 82 %. Les signes généraux, l'angine, les adénopathies cèdent en 4 jours, mais les modifications hématologiques subsistent. Quatre R. A. demeurent négatives.

OBSERVATION 65 (Hôpital Desgenettes). — Gros L... Début le 4 avril par dysphagie et adénopathies. Entre à l'hôpital le 7 avril. A l'entrée : angine pseudomembraneuse, œdème de la luette, adénopathies généralisées, splénomégalie palpable.

J. M.	A	B %	C %	G. B.	P	L.Mm	M	Lb	CT
7 ^e	40	87	100		47	47	4	1	1
12 ^e	40	100	100	5.400	52	37	9		2

OBSERVATION 80 (Hôpital Desgenettes). — Maint... Début : janvier 1941 par : toux, expectoration, asthénie, sueurs nocturnes, pas d'adénopathie. Radiographie, bacilloscopie négatives.

En avril apparition d'une micropolyadénopathie ; ni angine, ni éruption. En mai, entrée à l'hôpital : la micropolyadénopathie persiste, pas de splénomégalie, pas de température. Examen somatique négatif. Radiographie, bacilloscopie toujours négatives. Mononucléose importante. R. A. négative.

Date	A	B %	C %	G. B.	P	LMm	M	Lb	CT
29/4					32	61	5	1	1
6/5	640	97	93						
13/5	320	96	87	7.000	36	56	8		
27/5	5	100	100						
15/7				8.200	60	37	3		

L'interprétation de ces observations est délicate. Cependant l'extinction rapide d'une R. A. douteuse contrastant avec la persistance prolongée de la positivité de la R. A. dans tous les cas typiques de M. I. — lors même de la disparition des signes cliniques et hématologiques — nous font hésiter à classer ces observations dans le cadre de la M. I.

2. Observations du même ordre signalées dans la littérature médicale

MM. GOUNELLE et FOLLIN ont publié un cas de forme adénopathique inguinale chez lequel 3 R. A. ont été négatives.

MM. P.-E. WEILL et ASCHKENAZY rapportent 2 observations dont les signes cliniques et l'examen hématologique en imposaient pour des M. I. Les anamnestiques, le fait surtout que la R. A. a toujours été négative, font qu'il est préférable de porter le diagnostic d'adénolymphoïdite aiguë bénigne symptomatique, consécutive dans un cas à

un impétigo de la face, dans l'autre à une angine pseudo-membraneuse.

M. DEMANCHE signale par ailleurs l'observation d'un enfant de 19 mois, hospitalisé dans le service du Dr CATHALA, et qui présenta, en même temps qu'une angine érythémateuse simple, des adénopathies cervicales, inguinales, axillaires, une splénomégalie, une hyperleucocytose, avec mononucléose à 79 %. R. A. négative.

Plus récemment M. R. CLEMENT et Mlle J. DELON ont rapporté l'observation suivante :

Il s'agit d'un enfant de 7 ans qui avait présenté une hyperplasie généralisée des différents éléments du tissu réticulo-endothélial avec polyadénopathie, hépato-splénomégalie ; une leucocytose légère avec mononucléose ; un syndrome infectieux grave. L'affection aboutit à la guérison après radiothérapie et sulfamidothérapie.

La gravité des symptômes, l'intensité de la prolifération réticulo-endothéliale, notamment le volume du foie et de la rate et de toutes les masses ganglionnaires, l'existence d'une anémie notable, la notion surtout d'une R. A. négative avaient permis d'éliminer cette affection du cadre de la M. I.

Nous verrons plus loin quelles hypothèses on peut formuler pour expliquer ces discordances entre les signes cliniques et hématologiques qui conduisent au diagnostic de M. I. et le résultat négatif de la R. A.

2. Preuves expérimentales

La constance avec laquelle la R. A. est positive dans les formes cliniquement typiques de la M. I., et négative dans toute une série d'affections diverses et en particulier celles qui malgré une symptomatologie voisine de la M. I., s'en distinguent par leur étiologie, est en faveur non seulement de la spécificité de la M. I. mais aussi de la R. A. Cependant, cette spécificité ne pouvait être affirmée qu'après reproduction expérimentale de la maladie et apparition d'une R. A. positive chez l'animal ou l'homme soumis à l'expérience.

Antérieurement à la découverte de la R. A. quelques tentatives de transmission de la M. I. à l'animal avaient été effectuées. Nous les rappellerons succinctement car, ne comportant pas de recherches sérologiques, elles restent discutées.

M. SABRAZÈS injectant au lapin un streptocoque et un bacille gram négatif obtenus par culture en anaérobiose d'une amygdale de sujet atteint d'angine lymphomonocytaire observe chez l'animal de la fièvre, une lymphocytose accentuée avec granulocytopénie dans la moëlle osseuse, mais peu d'adénopathies. Il ne précise pas s'il a effectué des passages sur d'autres lapins.

MURRAY, WEBB, SWAN avaient isolé au cours d'une épizootie chez le lapin une bactérie « *Bacterium monocytogenes* » qui déterminait une forte leucocytose à monocytes. Or NYFELDT par la suite obtint par hémoculture chez l'homme atteint d'angine lymphomonocytaire une bactérie semblable à celle isolée par MURRAY. Mais M. SA-

BRAZÈS fait remarquer que c'est beaucoup s'avancer que de conclure à l'identité des germes d'origine humaine et animale et que l'affection observée chez le lapin reste différente de celle évoluant chez l'homme. Pour lui si ce bacille joue un rôle, c'est au même titre que d'autres germes agents d'infections amygdaliennes (strepto, pneumo, staphylo). Il est vrai que M. SABRAZÈS considère le groupe des angines lymphomonocytaires comme un syndrome à étiologies multiples.

BLAND détermine chez le singe par injection de sang citraté provenant d'un sujet atteint de M. I. une infection mortelle avec fièvre et mononucléose sanguine. Cette évolution fatale la distingue de l'affection observée chez l'homme qui est bénigne.

STANNUS et MARSCHALL, en 1939, inoculent au singe du sang d'une jeune fille atteinte de M. I. (non contrôlée d'ailleurs par la R. A.) et observent l'apparition d'une mononucléose sanguine ; mais à aucun moment le singe ne présente de signes comparables à ceux de la M. I. humaine.

Plus intéressantes sont les recherches effectuées au cours des années dernières, parmi lesquelles nous rappellerons celles de WISING, de MM. VAN DEN BERGH et LIESSENS, de MM. R. SOHIER, P. LÉPINÉ et Mlle V. SAUTTER.

WISING inoculant au *Macacus Rhesus* un broyat de ganglion prélevé chez deux malades atteints de M. I. constate quelques jours après l'apparition d'une fièvre modérée, d'adénopathies généralisées, de mononucléose sanguine, et réussit cinq passages en série à d'autres singes, toujours par inoculation de ganglions extirpés et broyés.

Au cours de cette expérimentation, un assistant s'étant blessé avec un couteau ayant servi à couper un ganglion prélevé chez un singe malade, présenta sept jours plus tard une M. I. cliniquement et hématologiquement typique. Or, au douzième jour de cette maladie expérimentale la R. A. apparaît positive.

Les résultats obtenus par MM. VAN DEN BERG et LIESSENS lors de leurs essais d'inoculation de la M. I. au macacus Rhesus sont beaucoup moins nets. Ces auteurs n'observent en effet qu'une élévation minime du taux des agglutinines anti-mouton dans le sérum des animaux inoculés avec du sang de sujet atteint de M. I. Chez aucun des animaux ils n'obtiennent de taux d'agglutination comparables à ceux observés chez l'homme — du moins à s'en tenir à une lecture macroscopique des réactions. De plus ces taux diffèrent peu de ceux observés chez le singe normal. Enfin les auteurs n'indiquent pas s'ils ont procédé à une identification des agglutinines par l'étude de leur comportement en présence des extraits de rein de cobaye et de globules rouges de bœuf. Mais surtout ces résultats douteux ne peuvent être retenus à l'actif ou au passif de la méthode qu'avec la plus grande circonspection. Ces auteurs en effet se sont servis pour leurs inoculations du sang d'un enfant qui présentait cliniquement un syndrome se rapprochant de celui de la M. I., mais qui, hématologiquement s'en distinguait par une modification ne portant que sur les monocytes qui étaient légèrement augmentés de nombre sans que les autres éléments mononucléés soient dans une proportion supérieure à la normale, ce qui diffère des constatations faites

habituellement dans la M. I. Bien plus, les singes inoculés ont présenté une leucopénie avec monocytose mais sans mononucléose ; ce qui ne va pas sans laisser subsister des doutes sur la nature de l'infection qui a évolué chez le singe à la suite de l'inoculation.

MM. R. SOHIER, LÉPINE et Mlle V. SAUTTER, au cours d'un essai de transmission expérimentale de la M. I. ont procédé de la façon suivante. Ayant inoculé un *Macacus Rhesus* avec du sang d'un malade présentant une M. I. cliniquement, hématologiquement et sérologiquement typique, ils ont observé quinze jours après l'inoculation une poussée fébrile nette avec leucocytose à 22.100 et mononucléose à 64 %. Le sang de ce singe fut alors inoculé à un jeune dément qui en dehors d'un déficit psychique avait une parfaite santé, et chez lequel ils avaient vérifié — avant l'inoculation — que la F. H°L était normale et que le sérum donnait une R. A. négative. Bien qu'ils n'aient pas constaté d'angine ni d'adéno-splénomégalie, un examen de sang pratiqué seize jours après l'inoculation révélait une R. A. positive et une mononucléose sanguine à 59 %. La réaction restait positive pendant six semaines et redevenait négative au 44^e jour, donc dans des délais souvent observés au cours de la maladie spontanée. Cette expérimentation trouve ainsi place à côté de celle de WISING où la transmission de la maladie du singe à l'homme avait été réalisée accidentellement et où la R. A. était apparue positive comme dans le cas de M. SOHIER.

Si aucune cause d'erreur n'est venue troubler cette expérience non plus que celle de WISING, il paraît donc

démontré que l'on peut — à partir du sang de malade atteint de M. I. — inoculer la maladie au singe puis à l'homme et reproduire simultanément les manifestations sérologiques qui accompagnent constamment la maladie lorsque celle-ci apparaît chez l'homme.

En résumé et après ce bref rappel des acquisitions récentes sur la R. A. nous croyons pouvoir conclure à la spécificité de cette réaction. Cette spécificité nous paraît suffisamment établie non seulement à l'aide des recherches effectuées tant pour montrer la constance de la réaction au cours de la maladie que sa négativité dans toutes les affections où elle a été recherchée, mais aussi au moyen des essais de reproduction expérimentale. Comparée à des réactions du même type qu'elle, c'est-à-dire ne mettant pas en jeu directement l'agent causal de l'affection, comme par exemple la réaction de WEIL-FÉLIX, elle repose sur des données aussi bien établies. Elle apparaît donc comme un test sérologique très fidèle, et prend de ce fait une réelle valeur pour le diagnostic de la M. I.

CHAPITRE V

VALEUR PRATIQUE DE LA REACTION

La spécificité de la R. A. nous paraissant solidement établie, il n'est pas douteux qu'elle présente une réelle valeur pratique d'abord pour le diagnostic de la M. I., ensuite pour l'étude nosologique de cette affection.

1. Valeur diagnostique

Nous croyons (compte tenu des erreurs que peut comporter toute réaction biologique si précise soit-elle), que la constatation d'une R. A. positive chez un malade permet d'affirmer qu'il présente ou a présenté une M. I.

On pourra dire que cette donnée sérologique est de peu d'importance dans les cas cliniquement typiques avec angine et adénolymphoïdite aiguë, hyperleucocytose modérée, mononucléose sanguine, le tout évoluant spontanément vers la guérison.

Mais surtout la R. A. prend une réelle valeur toutes les fois que la M. I. ne s'accompagne pas des signes cliniques considérés comme caractéristiques de l'affection. Remarquons d'ailleurs que souvent si les symptômes classiques sont au complet à un moment de l'évolution de la maladie,

certaines d'entre eux peuvent manquer pendant une partie de celle-ci. On trouvera dans les observations que nous avons rapportées des cas dans lesquels pendant plusieurs jours les seuls signes cliniques ont été un état infectieux à forme typhoïde (observ. 15 V. d. G., observ. 26, Desgenettes) ou bien une angine sans adénopathie, ou inversement des adénopathies sans angine.

Plus difficile encore est le diagnostic de formes nettement atypiques — soit par la localisation extra-cervicale des adénopathies, — soit par l'absence de celles-ci, la splénomégalie étant le seul signe d'atteinte du système lymphoïde (M. TRÉMOLIÈRES), — soit par l'atteinte hépatique dominante qui, constatée à un moment où les manifestations oropharyngées ou amygdaliennes ont disparu, peut conduire à considérer qu'il s'agit d'un ictère commun fébrile d'étiologie inconnue.

Nous avons rappelé plus haut les raisons pour lesquelles on est amené à faire, en présence de formes atypiques de M. I. le diagnostic de leucémie aiguë. M. CHEVALLIER en a rapporté quelques cas publiés dans la littérature. MM. CODYELLE et SOHIER dans un travail intitulé « Syndrome ganglio-splénique insidieux à évolution spontanément curable » ont donné les observations de sujets qui paraissent bien atteints de M. I. et chez lesquels ils avaient songé au moins pendant un temps à la leucémie aiguë. Le malade Ser... (observ. Desgenettes N° 4), avait été envoyé à l'hôpital avec le diagnostic de leucémie aiguë ; la R. A. dans ce cas a permis d'écarter le diagnostic et le redoutable pronostic qu'il comporte.

Nous avons indiqué dans quelle mesure certaines formes de M. I. avec angine ulcero-nécrotique d'aspect gangréneux et mononucléose avec leucopénie pouvaient donner le change pour une angine agranulocytaire de WERNER-SCHULTZE en raison de la neutropénie absolue et du syndrome clinique observé. Dans l'observation citée par M. R. SOHIER, la constatation d'une R. A. positive est d'une utilité indiscutable.

On ne saurait passer sous silence les formes cutanées de la M. I. On conçoit aisément qu'il soit difficile que le seul examen clinique et hématologique permette de distinguer une M. I. avec éruption cutanée morbilliforme ou même scarlatiniforme d'une rubéole. La R. A. apporte un élément utile. L'observation de MM. DEUMIE, BRUMPT, THOMAS en est un exemple. Or les mesures de prophylaxie à mettre en œuvre sont différentes dans l'une et l'autre affection.

Enfin avant de clore le rappel des cas dans lesquels la R. A. donne au clinicien une précieuse indication diagnostique, nous voudrions évoquer l'existence possible de formes inapparentes de la M. I. Une telle notion paraît pouvoir être déduite des recherches de MM. R. SOHIER, LÉPINE et V. SAUTTER. Ces auteurs ont en effet provoqué par inoculation l'apparition d'une mononucléose sanguine et des modifications sérologiques se traduisant par une R. A. positive — ceci en l'absence des signes cliniques habituels de la M. I. Rien ne s'oppose à ce que des formes semblables puissent évoluer spontanément chez l'homme, de même que nombre d'affections à agents figurés ou à virus peuvent évoluer chez l'homme sous une forme

inapparente ainsi que l'a montré Ch. NICOLLE à la suite de ses recherches expérimentales sur le typhus. L'examen bactériologique et surtout la R. A. permettront le diagnostic de telles formes.

Si l'on admet que la M. I. puisse évoluer sous forme inapparente, on peut interpréter les constatations faites par certains auteurs qui ont trouvé au cours de recherches en série des R. A. positives chez des sujets n'ayant apparemment aucun des signes de M. I. en évolution. Sur 3.120 sérums examinés, WISING aurait trouvé 5 réactions positives sans qu'il ait pu mettre en évidence de signes cliniques de M. I. Parmi ces sujets, deux avaient reçu une transfusion une semaine avant et l'hypothèse d'une forme inapparente peut dans ce cas être soutenue. M. DEMANCHE a rapporté deux cas de R. A. positive, l'une chez un diabétique, l'autre au cours d'une atteinte rhumatismale, M. R. SOHIER sur 342 réactions n'a pas observé de faits semblables.

Sans doute de tels faits pourraient être interprétés comme un manque de spécificité de la réaction. Mais il convient de remarquer qu'à notre connaissance, la R. A. ne paraît avoir été recherchée, dans les quelques cas que nous venons de rappeler, qu'une seule fois. Si par des examens successifs, on avait pu constater son virage à la négativité, nous croyons qu'il y aurait là un argument en faveur de l'existence de formes inapparentes, ce qui du même coup serait contre l'hypothèse de la non-spécificité. Au demeurant, nombre de réactions biologiques ont été parfois trouvées positives en dehors de la maladie qui devait spécifiquement les provoquer. Il en est ainsi

de la réaction de Bordet-Wassermann dont la positivité parfois rencontrée dans des affections non syphilitiques n'entraîne ni le diagnostic de syphilis ni le discrédit sur une réaction sérologique dont la valeur n'est plus à démontrer.

Nous ne saurions terminer cette étude de la valeur diagnostique de la R. A. sans évoquer les cas que nous avons précédemment signalés et dans lesquels les signes cliniques et hématologiques conduisaient au diagnostic de M. I. alors que la R. A. était négative. On pourrait, comme pour les faits précédents, invoquer une défaillance de la méthode sérologique, encore qu'il soit nécessaire avant d'admettre celle-ci de refaire la réaction plusieurs fois afin de s'assurer que l'on ne se trouve pas dans la période présérologique qui dans certains cas, tel celui de MM. DEMANCHE et WORMS, peut être assez longue. De même si les signes cliniques et hématologiques ont disparu ou sont très atténués, on pourrait admettre que le virage au négatif s'est déjà produit, encore qu'une telle hypothèse soit peu vraisemblable car on sait que la R. A. est en général positive un certain temps après la rétrocession des signes cliniques voire même hématologiques.

Etant donné que dans certains cas, la R. A. est constamment négative pendant l'évolution du syndrome adénolymphoïdique aigu ou subaigu avec mononucléose et même après celui-ci, nous croyons plus logique — si l'on admet que la R. A. a une réelle spécificité, — de proposer une autre interprétation, ce qui nous amène à l'étude de la place nosologique de la M. I.

2. Valeur de la Réaction dans l'étude nosologique des adénolymphoïdites

Lorsqu'au début de ce travail nous avons rappelé comment on avait été amené progressivement à isoler du groupe des adénolymphoïdites une affection qui paraissait autonome, nous avons déjà laissé entrevoir que cette autonomie avait été par la suite assez souvent discutée. De fait, nombre d'auteurs ont été conduits à admettre que la Fièvre Ganglionnaire pouvait relever d'étiologies diverses et qu'on ne pouvait la considérer comme une entité morbide.

Qu'il nous suffise de rappeler à ce propos les remarques faites il y a déjà très longtemps par LEENHARDT lorsqu'il écrivait que « le terme de Fièvre ganglionnaire est impropre en tant qu'entité morbide.. Cette affection doit être supprimée du cadre nosologique : ce n'est autre chose qu'une adénite banale qui par suite du terrain sur lequel elle évolue et de la forte réaction des ganglions de l'enfant revêt un aspect symptomatique si particulier qu'on a pu en faire une maladie spéciale. » De leur côté, VARIOT, SEGARD considèrent que « cette Fièvre ganglionnaire n'est autre chose qu'une adénoïdite compliquée d'une violente adénopathie. »

En 1928, à la suite de la publication du travail de M. CHEVALLIER, la question de l'autonomie de la Fièvre ganglionnaire devait être à nouveau discutée à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en particulier par COMBY qui avait consacré de nombreux travaux aujourd'hui classiques sur la Fièvre ganglionnaire, et avait ins-

piré la thèse de GOURICHON où étaient étudiées 80 observations.

Or des discussions auxquelles cette affection a donné lieu on peut retenir essentiellement les faits suivants :

Pour COMBY, la Fièvre ganglionnaire est une maladie frappant presque exclusivement l'enfant en bas âge, s'accompagnant rarement d'angine nette mais toujours de fièvre et d'adénopathies avant tout sous angulo-maxillaires pouvant dans certains cas suppurer, mais se terminant toujours par la guérison. Cette maladie peut être considérée comme une streptococcie bénigne. Enfin et surtout elle présente trop de dissemblances avec l'adéno-lymphoïdite aiguë bénigne décrite par M. CHEVALLIER pour qu'on puisse admettre qu'il s'agit de deux affections ayant la même étiologie. COMBY reconnaît d'ailleurs qu'il serait nécessaire de faire des examens hématologiques systématiques chez l'enfant pour les comparer à ceux faits chez l'adulte.

M. CHEVALLIER au cours de la discussion affirme l'identité de la maladie des enfants et des adultes en se basant sur l'aspect clinique et sur des examens hématologiques anciens de TIDY et MORLAY qui ont contribué à rapprocher la Fièvre ganglionnaire de la M. I., et celles plus récentes d'ERLICH, de Varsovie, qui aurait trouvé au cours de la Fièvre ganglionnaire de l'enfant une mononucléose nette.

Toutefois M. CATHALA dans cette même discussion signalait qu'il avait recherché dans un certain nombre de cas de Fièvre ganglionnaire chez de jeunes enfants de 2 à 6 ans quel était l'état de la F.H.L et qu'il n'avait pas relevé la mononucléose escomptée. Mais il admettait cepen-

dant que la Fièvre ganglionnaire est vraisemblablement une maladie infectieuse spécifique, souvent épidémique, et qui doit être séparée des rhino-pharyngites avec adénoïdite.

Il conviendrait donc de reprendre l'étude comparée des fièvres ganglionnaires de l'enfant et des adénolymphoïdites de l'adulte, en procédant à ces deux investigations essentielles. Le milieu dans lequel ont été faites nos recherches ou recueillies les observations de M. R. SOHIER ne nous a pas permis d'étudier la maladie chez le petit enfant, le moins âgé de ceux pour lesquels une R. A. a été pratiquée ayant 20 ans ; mais il serait utile, croyons-nous, que la question fût reprise dans les services de pédiatrie.

Une classification nosologique, basée outre l'examen clinique sur l'hématologie et la sérologie, doit également permettre d'isoler parmi les adénolymphoïdites observées chez l'adulte celles qui relèvent de la M. I. (telle que nous l'avons définie en tant que maladie spécifique) et celles qui relèvent d'étiologies diverses. On serait ainsi conduit, du moins provisoirement, à ne pas classer comme M. I. les cas dans lesquels on a constaté des signes cliniques et hématologiques comparables à ceux de la M. I., mais pour lesquels on a obtenu une R. A. négative. Ainsi les faits que nous avons rappelés plus haut, en particulier ceux rapportés par MM. P.-E. WEIL et ASCHKENAZY, GOUNELLE et FOLLIN, CATHALA, R. CLÉMENT, R. SOHIER, nous paraissent devoir être considérés comme distincts de la M. I. D'ailleurs MM. P.-E. WEIL et ASCHKENAZY avaient admis que les syndromes adénolymphoïdiens avec hyperleucocytose modérée et mononucléose qu'ils avaient obser-

vés, étaient provoqués par une rhino-pharyngite sans doute banale, un impétigo de la face ou une angine. Toutefois MM. SABRAZÈS et SARIC émettent en 1938 — dans leur travail sur les hémopathies lympho-monocytaires — l'avis que les angines lymphomonocytaires peuvent être dues à des infections amygdaliennes à cocci (streptocoques, staphylocoques, pneumocoques), évoluant sur un « terrain de myélopoïèse labile dans la série granulocytaire, et de lymphocytopoïèse irritable ».

En résumé, les travaux successifs qui avaient conduits, par étapes à l'isolement de la Fièvre ganglionnaire de l'enfant, puis des angines avec mononucléose sanguine et de la mononucléose infectieuse, laissaient subsister quelques incertitudes sur l'autonomie des affections décrites sous ces divers noms et sur les rapports exacts entre cette Mononucléose infectieuse de l'adulte et la Fèvre ganglionnaire de l'enfant.

Or, admettant jusqu'à plus ample informé la spécificité de la R. A., nous croyons qu'on possède avec ce test un moyen d'apporter quelques clartés dans les discussions, ou si l'on préfère, un substratum nosographique permettant un classement concret des faits observés.

Même si ces données doivent être ultérieurement revues, nous pensons qu'on doit admettre l'existence d'une maladie autonome spécifique : « la Mononucléose Infectieuse », mais que son identification doit reposer essentiellement sur deux éléments, la mononucléose sanguine d'une part, la positivité de la R. A. d'autre part. Une telle conception nosologique nous paraît d'ailleurs défendable si l'on veut bien admettre la multiplicité des causes suscep-

tibles de provoquer des réactions du tissu lymphoïde ou réticulo-endothélial, ou si l'on préfère lympho réticulaire — terme qui permet d'évoquer les deux éléments essentiels du tissu lymphoïde, à savoir : le trame réticulée et les sinus d'une part, les formations lymphoïdes de l'autre. Ce tissu a un tel rôle dans la défense de l'organisme qu'il n'est pas surprenant qu'il soit appelé à réagir à toutes sortes d'agressions qu'elles soient dues à des bactéries (cocci divers et streptocoques en particulier) comme dans les cas de Fièvre ganglionnaire du type de ceux décrits par COMBY, ou dans ceux d'adénolymphoïdite rapportés par M. P.-E. WEIL, ou qu'elles soient provoquées par l'agent pathogène, encore à découvrir, de la M. I.

Les travaux récents sur les Réticuloses, et en particulier ceux de MM. CATHALA et BOULENGER, ont attiré l'attention sur les multiples modalités réactionnelles du tissu réticulo-endothélial que M. SEZARY, après d'autres, s'est efforcé par ailleurs de classer.

La M. I. pourrait représenter une de ces modalités de réponse à une agression spécifique. Encore faudrait-il définir la dénomination qu'il convient de donner à cette affection en fonction des données hématologiques. Faire rentrer comme le propose M. SEZARY la M. I. dans le cadre des « Réticuloses hyperplasiques à évolution rapide et bénigne », c'est, croyons-nous admettre à la fois que l'hyperplasie réticulaire est dominante dans cette affection et que son expression hématologique est la monocytose, le monocyte étant considéré comme provenant du tissu réticulo-endothélial. Or nous avons vu que le sang des sujets atteints de M. I. ne contenait souvent que peu de

monocytes et beaucoup d'éléments paraissant appartenir à la lignée lymphoïde. Nous préférierions classer la M. I. dans le groupe des adénolymphoïdites, ou avec M. SABRAZES dans celui des angines lymphomonocytaires, terme plus restrictif cependant puisqu'il implique la manifestation clinique qui est l'angine, laquelle peut manquer.

Nous proposerions alors d'isoler avec M. R. SOHIER, dans le cadre des maladies du tissu lymphoïde ou lymphoréticulaire, les adénolymphoïdites infectieuses aiguës bénignes parmi lesquelles on distinguerait en tenant compte de l'hématologie et de la sérologie (R. A.) :

I. Les adénolymphoïdites avec réactions lymphomonocytaires
ou mieux mononucléaires

a) *s'accompagnant d'une R. A. positive*

la Mononucléose Infectieuse, maladie spécifique.

b) *ne s'accompagnant pas de R. A. positive*

les adénolymphoïdites à pyocoques (tout ou partie des fièvres glandulaires suivant les auteurs).

les adénolymphoïdites de cause indéterminée (les cas dans lesquels les pyocoques ne paraissent pas en cause, et qui relèvent de désordres biologiques divers ou d'agressions non infectieuses).

II. Les adénolymphoïdites avec réaction monocyttaire

Les cas du type rapporté par M. R. CLEMENT, qui seraient essentiellement des réticulo-endothélioses aiguës bénignes monocythémiques et dont l'étiologie reste à préciser.

III. Les adénolymphoïdites sans mononucléose
(formule normale ou polynucléose)

Les angines ou adénoïdites avec adénopathies le plus souvent dues à des pyocoques (peut-être une partie des fièvres ganglionnaires de l'enfant [*cf.* cas sans mononucléose relaté par M. CATHALA] ou même de l'adulte).

Dans ces deux dernières catégories la R. A. était négative.

Il ne s'agit certes là que d'hypothèses que seuls de nombreux examens systématiques : cliniques, hématologiques, sérologiques et si possible bactériologiques, faits tant chez l'enfant que chez l'adulte, permettront de confirmer ou d'infirmer.

CHAPITRE VI

EVOLUTION DES REACTIONS SEROLOGIQUES

Dès la découverte de la R. A. différents auteurs, DAVIDSON un des premiers notamment, se sont intéressés à l'évolution des réactions sérologiques.

Par analogie avec différentes maladies infectieuses dans lesquelles la recherche des modifications humorales au cours de la maladie est parfois d'un grand intérêt pour le diagnostic, on s'est demandé à quel moment de la M. I. la R. A. devenait positive. On a par ailleurs essayé d'étudier la durée de positivité du test sérologique, son mode d'extinction. On s'est efforcé enfin de préciser si le retour à la négativité de la R. A. allait de pair avec la guérison clinique et hématologique.

En ce qui concerne le moment d'apparition de la R. A., différents auteurs le fixent au 12^e jour. Notre Maître M. le Professeur SOHIER, dans un article paru en 1939 l'a trouvé positif au 10^e et 11^e jour. Nous l'avons vu 2 fois apparaître plus tôt : au 6^e jour (obs. 1) et au 9^e (obs. 26). Mais dans l'ensemble c'est entre le 11^e et le 17^e jour que la R. A. est pour la première fois trouvée positive.

C'est qu'en réalité il est difficile de fixer avec précision — à l'aide des renseignements fournis par le malade —

le début de l'affection. Le sujet vient en général consulter une fois l'angine déclarée. Or celle-ci est précédée d'une période d'incubation de durée indéterminée, s'accompagnant de signes souvent discrets attirant tardivement l'attention du malade. Le tableau clinique, en outre, peut — au début de l'affection du moins — ne pas être caractéristique et ne pas faire songer d'emblée à la M. I. Un certain temps va donc s'écouler pendant lequel la physiologie de la maladie se dessine peu à peu : la persistance de l'angine, de la réaction thermique, la constatation d'une adénopathie généralisée, d'une splénomégalie, précisant un diagnostic jusqu'alors incertain inciteront enfin le médecin à rechercher les modifications sanguines et humorales.

Il est cependant des cas, peu nombreux il est vrai, dans lesquels il a été possible non seulement de voir apparaître la R. A., mais aussi de situer sa date d'apparition dans l'évolution de la M. I.

MM. DEMANCHE et WORMS en 1939 ont pu ainsi saisir la période présérologique de la M. I.

Il s'agissait d'un étudiant en médecine venu consulter au 4^e jour. L'examen hématologique montrait alors 10.000 G. B. avec une mononucléose à 80 %. R. A. négative. Cinq semaines plus tard le malade entrant en convalescence, la R. A. était devenue positive.

Il est donc utile de renouveler la réaction si, à un premier examen précoce, elle s'est montrée négative.

Des faits analogues étaient observés la même année par M. SOHIER à Paris.

OBSERVATION V. d. G. 19. — Tin... Début de l'affection : premiers jours de juillet par une angine, des adénopathies cervicales, une splénomégalie. Température, asthénie, subictère.

Le 4 juillet. — R. A. : taux peu élevé d'aggl. 1/20 : absorption totale par les globules de bœuf et le rein de cobaye. F.H^eL : 6.100 G. B. Mononucléose à 58 %.

Le 18 juillet. — R. A. : élévation du taux des aggl. à 1/40. Absorption par les globules de bœuf 100 %. Absorption nulle par le rein de cobaye.

OBSERVATION V. d. G. 33. — Leu... angine banale.

Le 9 août. — R. A. : taux des aggl. 1/80. Absorption par les globules de bœuf 87 %, par le rein de cobaye 75 %.

Le 18 août. — R. A. : pas de modifications quantitatives, mais l'absorption par les globules de bœuf est de 100 %, elle n'est que de 75 % par le rein de cobaye.

On peut admettre qu'il s'agit de sujets à la période présérologique, et que les dernières réactions ont été pratiquées au moment où le virage était en train de se produire. Les circonstances n'ont pas permis alors à M. SOHIER de suivre ces malades aussi longtemps qu'il l'aurait voulu.

D'autres exemples sont tirés des essais de transmission expérimentale de la M. I. Nous avons signalé précédemment qu'un assistant de WISING après s'être blessé au cours d'expériences avait présenté au bout de 7 jours une M. I. typique. Une observation du même ordre est fournie par les travaux expérimentaux de MM. SOHIER, LEPINE, Mlle V. SAUTTER : un dément après avoir été inoculé avec du sang de singe injecté lui-même avec du sang d'un sujet atteint de M. I. présenta 15 jours après l'inoculation une R. A. positive. Remarquons toutefois que ces auteurs n'ayant pu suivre au jour le jour l'apparition de la réac-

tion, il est possible que les agglutinines aient apparues plus tôt.

Alors qu'il est possible de supposer qu'il faut au virus de la M. I. un même délai de temps pour présider à l'élaboration des modifications humorales caractéristiques de la M. I., les faits semblent indiquer qu'il n'en est rien puisqu'aussi bien on a pu trouver positive la R. A. au 7^e, 15^e, 35^e jours après l'inoculation. Peut-être s'agit-il de variations dans la virulence du virus de la M. I. ou dans l'intensité des processus réactionnels de l'organisme. En l'absence d'une connaissance plus précise de l'agent de la M. I. l'explication de ces faits ne peut que relever d'hypothèses incertaines.

Il était en outre intéressant de chercher à préciser le temps que met la R. A. à devenir négative. Les chiffres indiqués par différents auteurs montrent que les modifications humorales persistent pendant un temps variable. DAVIDSOHN indique une durée moyenne de 50 à 296 jours. M. DEMANCHE a vu dans un cas se produire le virage de la R. A. au 140^e jours tandis que M. SOHIER assistait chez 6 sujets à la disparition de la R. A. en 29 à 115 jours. Dans les observations qu'il nous a été donné de suivre, nous n'avons observé qu'une fois (obs. 13) la disparition des agglutinines atypiques au 138^e jour.

On s'est demandé si la guérison clinique allait de pair avec le retour à la normale de la formule sanguine et des réactions sérologiques. Avec DAVIDSOHN et M. DEMANCHE il est classique d'admettre que la guérison clinique survient d'abord ; vient ensuite la guérison hématologique qui elle-même précède la disparition de la R. A.

En 1937 en effet DAVIDSOHN signalait « qu'à peu près parallèlement se produit l'amélioration des malades et la disparition des lymphocytes anormaux. La chute des mononucléaires au-dessous de 50 % vient un peu plus tard ... La guérison hématologique est suivie à son tour par la guérison sérologique « en retard des trois ».

Plus récemment M. DEMANCHE, à propos d'un cas suivi jusqu'à guérison complète faisait remarquer que les réactions sérologiques suivent une marche parallèle à celle des réactions sanguines : très fortes au début de la maladie elles diminuent rapidement et régulièrement d'intensité, le pouvoir agglutinant du sérum tombant dans l'espace de 2 mois de 10.000 et 20.000 unités à 80 unités et au-dessous en même temps que se rétablit l'équilibre leucocytaire. Arrivée à ce degré d'atténuation la réaction pathologique est caractérisée non seulement par le taux des agglutinines anti-mouton qui reste modéré, mais encore et surtout par leur inversion qualitative que seule révèle l'épreuve d'absorption.

En fait, les observations de M. SOHIER, suivies jusqu'à extinction de la R. A., semblent montrer que l'évolution des modifications sérologiques se fait conformément aux notions indiquées par M. DEMANCHE. Cependant nous n'avons pas retrouvé dans les observations du Service de notre Maître cette chute rapide du taux des agglutinines au cours des 2 mois qui suivent le début de l'affection.

Nous n'avons pas non plus observé une régression rapide des réactions leucocytaires ; la guérison hématologique, contrairement aux résultats publiés par M. DEMANCHE, ne semble pas précéder la guérison sérologique, les

deux ordres de modifications paraissant plutôt dans l'ensemble aller de pair, comme MM. SOHIER, PARNET et BERNIER l'avaient précédemment montré ; ou de façon plus précise si l'on tient compte pour parler de guérison hématologique de la disparition des leucocytes mononucléés anormaux, celle-ci précède de beaucoup la négativité de la R. A. Par contre il est fréquent de voir parallèlement le taux des mononucléaires typiques revenir à la normale en même temps que la R. A. devient négative.

Enfin, comme M. DEMANCHE l'avait signalé, la fin de la réaction est caractérisée par la disparition des agglutinines atypiques et le retour des anticorps F.

C'est une observation du même ordre que nous avons pu faire à propos de l'observation 13 ; la dernière R. A. donnait en effet les résultats suivants :

A	322	110	000
B	??0	000	000
C	??0	000	000

Une réaction de même nature était notée dans l'observation V.-d.-G. 2 *bis* lors du retour à la normale de la R. A.

A	110	000	000
B	000	000	000
C	000	000	000

Ainsi l'absorption des agglutinines par le rein de cobaye montre qu'elles ne sont plus de même type que celles observées dans la M. I., mais qu'elles appartiennent au groupe F.

CHAPITRE VII

MECANISME DE LA REACTION

Nous ne saurions aborder ici une étude complète du mécanisme de la R. A. Nous nous bornerons à évoquer les problèmes que pose la constatation — dans le sérum des sujets atteints de M. I. — d'agglutinines pour les hématies de mouton, ainsi que l'orientation qui nous paraît devoir être donnée aux recherches, à défaut de solutions définitives.

On comprendra d'ailleurs aisément qu'on ne peut entreprendre avec précision une telle étude en l'ignorance où nous sommes de l'agent pathogène provoquant la M. I. A cette inconnue s'en ajoutent d'autres, et particulier celles qui persistent, malgré de nombreuses recherches, sur la nature exacte des antigènes de FORSSMAN, et des multiples modalités réactionnelles de l'homme et des animaux.

Nous croyons utile de rappeler succinctement que la R. A. est déterminée avant tout par la présence dans le sérum des malades atteints de M. I., d'agglutinines pour les hématies de mouton non absorbables par le rein de cobaye, mais absorbables par les hématies de bœuf, ou plus exactement par les hématies de bœuf cuites à 100° pendant 1 heure.

On est conduit alors à formuler une première hypothèse : celle de l'existence dans l'hématie de mouton de 2 fractions antigéniques : l'une (que nous appellerons pour plus de simplicité : F) et qui a des propriétés antigéniques voisines sinon identiques à celles contenues dans le rein de cobaye, ou les organes ou tissus des animaux du groupe FORSSMAN ; l'autre (que nous appellerons B) et qui doit logiquement avoir une parenté sinon une similitude avec les éléments antigéniques de l'hématie de bœuf. On conçoit alors que les anticorps anti F provoquent l'agglutination de l'hématie de mouton, de même que les anticorps anti B ; mais les premiers sont absorbables par le rein de cobaye qui contient la partie F de l'hématie de mouton, alors que les seconds ne le sont pas car ils correspondent à la fraction antigénique B de cette hématie. Ils sont par contre absorbés par l'hématie de bœuf qui paraît s'identifier à cette fraction B.

Ceci rappelé il convient de remarquer que la R. A. paraît devoir être considérée — du moins pour le moment — comme une réaction para-spécifique, puisqu'elle met en jeu un élément antigénique : l'hématie de mouton, qui n'est certainement pas l'agent causal de la M. I.

Une telle réaction n'est d'ailleurs pas unique en Immunologie. Qu'il nous suffise de rappeler la réaction de WEIL-FELIX qui utilise un antigène (le *Protéus* X49) qui n'est pas l'agent causal du typhus exanthématique, puisqu'on admet que celui-ci est une *Rickettsia*. Bien plus, les réactions sérologiques de la syphilis — qu'il s'agisse de réaction d'hémolyse ou de flocculation — sont aussi para-spécifiques en ce qu'elles font intervenir un élément réactif,

dit antigène (extraits d'organes divers ayant comme caractère commun de contenir des lipoïdes) qui ne contient pas l'agent pathogène de la syphilis. De même la réaction de HENRY dans le paludisme qui utilise des éléments dont un seul (mélanine) se rapproche de produits contenus dans l'hématozoaire, mais n'est pas ce parasite lui-même. Quoi qu'il en soit, ces parentés entre diverses réactions biologiques étant rappelées, nous pouvons tenter d'expliquer le mode d'apparition des agglutinines anti-B pour la fraction B de l'hématie de mouton.

Deux hypothèses peuvent être envisagées.

1. L'agent pathogène de la M. I. et la fraction B de l'hématie de mouton ont une communauté antigénique. Celle-ci relève d'une simple coïncidence ou de phénomènes biologiques qui nous échappent. Rappelons par exemple que pour la réaction de WEIL-FELIX on a évoqué — et d'ailleurs vérifié en partie — les rapports antigéniques entre le *Protéus* X19 et la *Rickettsia* (P. LEPINE). Dans le cas qui nous occupe il est impossible de vérifier cette hypothèse tant que l'on n'aura pas pu isoler l'agent pathogène de la M. I.

2. Il n'y a pas identité de structure antigénique entre cet agent pathogène et la fraction B de l'hématie de mouton, mais au cours de l'infection il se produit dans l'organisme un complexe entre l'agent infectant, cause de la M. I., et les tissus ou les humeurs dans lesquels il végète. Ainsi se constituerait un antigène ayant une structure voisine sinon identique à B. Il ne s'agirait pas d'ailleurs d'un fait isolé en Immunologie et la notion d'endo-antigène proposée en particulier par MM. LE BOURDELLES et SE-

DALLIAN s'appliquerait à ces cas particuliers. On sait d'ailleurs qu'on peut expliquer par un tel mécanisme l'apparition d'anticorps susceptibles d'agir sur les lipoides des divers antigènes utilisés pour le diagnostic biologique de la syphilis, ou de provoquer la réaction de HENRY au cours du paludisme.

Quelle que soit l'hypothèse de travail adoptée il est permis de rechercher si expérimentalement il n'est pas possible d'obtenir des anticorps du type des agglutinines de la M. I. ou si l'on veut du type anti-B pour reprendre notre schéma. C'est ce que nous avons tenté de faire.

Le problème, croyons-nous, pouvait être posé de la façon suivante en partant de l'hématie de mouton comme antigène, ce qui paraissait possible puisqu'aussi bien l'anticorps présent dans le sérum des sujets atteints de M. I. agit sur ces hématies. Etant donné que l'hématie de mouton paraît contenir deux éléments antigéniques B et F, pour obtenir un sérum n'agissant que sur la fraction B, ou si l'on veut dont les anticorps soient anti B et non anti F, ou pour plus de précision encore ne soient absorbés que par l'antigène B (hématies de bœuf) et non par l'antigène F (rein de cobaye) en un mot se trouve ainsi comparable au sérum donnant une R. A. positive, il était nécessaire de neutraliser cet antigène F.

Deux solutions s'offraient à nous :

— détruire dans l'hématie de mouton la fraction F, ce qui n'allait pas sans certaines difficultés,

— ou bien injecter l'hématie de mouton à un animal ayant l'antigène F dans ses tissus et de ce fait incapable de produire l'anti F. Le cobaye réalise de telles condi-

tions. Nous avons donc injecté dans le péritoine d'un cobaye, à plusieurs reprises, des hématies de mouton, et examiné avant son sérum. Or ce sérum a acquis un pouvoir agglutinant pour les hématies de mouton ; mais ces agglutinines anti-mouton n'ont été absorbées que très faiblement par les globules rouges de bœuf et pas par le rein de cobaye. Le sérum obtenu ne pouvait donc pas être comparé à celui donnant une R. A. positive.

Le problème pouvait être étudié d'une autre façon. Si l'on admet l'identité antigénique entre la fraction B de l'hématie de mouton et l'hématie de bœuf, il suffirait d'injecter à un animal des hématies de bœuf et de rechercher ensuite la nature des agglutinines obtenues.

Nous avons dans une première expérience choisi le lapin — ceci pour les raisons suivantes : On savait que l'injection au lapin d'hématies de mouton provoquait l'apparition d'hémolysines anti-mouton et que ces hémolysines ne disparaissaient pas lorsqu'on mélange le sérum avec un extrait d'organes de cobaye (BORDET). On retrouvait là, du moins à ne considérer que les hémolysines, un phénomène voisin de celui observé avec le sérum des malades atteints de M. I., bien que dans ce cas il s'agisse d'agglutination et non d'hémolyse.

Or après avoir fait des injections intraveineuses répétées d'hématies de bœuf à un lapin nous avons obtenu un sérum avec lequel nous avons fait une R. A. donnant les résultats suivants :

Sérum pur	333	333	211
Sérum ap. absorpt. p. hématies de bœuf	333	333	321
Sérum après absorp. p. rein de cobaye	433	332	111

Comme nous avons employé pour l'immunisation des hématies de bœuf fraîches, nous avons recherché si l'absorption — non obtenue avec les globules de bœuf cuits comme dans la R. A. classique — le serait avec des hématies de bœuf fraîches. Or celles-ci n'ont pas mieux absorbé que les précédentes. Ce sérum n'avait donc pas les caractères des sérums donnant la R. A. positive.

On pouvait s'étonner d'un tel résultat connaissant ce que nous avons rappelé sur la qualité des hémolysines obtenues chez le lapin par injection d'hématies de bœuf. Mais nous devons en trouver au moins une explication.

Il nous est apparu en effet qu'il n'y avait pas parallélisme entre les hémolysines et les agglutinines anti-mouton obtenues chez le lapin. En effet, fait qui peut paraître surprenant, le sérum obtenu par injection d'hématies de bœuf au lapin a un fort pouvoir agglutinant anti-mouton, mais n'agglutine qu'à un faible taux les hématies de bœuf qui ont cependant servi à son immunisation. Mais par contre il a un pouvoir hémolytique nettement plus élevé pour les globules rouges de bœuf que pour ceux de mouton.

Ainsi pourrait, croyons-nous, s'expliquer la discordance entre le phénomène d'agglutination que nous avons cherché à obtenir et celui d'hémolyse signalé par BORDET.

Tout au plus obtenions-nous un sérum qui avait bien une des qualités, la plus importante à notre sens de la R. A., c'est-à-dire la présence d'agglutinines anti-mouton non absorbables par le rein de cobaye, mais qui ne les avait pas toutes puisque ces agglutinines anti-mouton

n'étaient pas absorbées par les hématies de bœuf comme dans la R. A. classique.

Aussi nous avons tenté une dernière expérimentation. Elle consiste à injecter à un lapin par voie intrapéritonéale des hématies de bœuf cuites à 100° une heure, c'est-à-dire l'antigène que nous utilisons dans la R. A. Un tel sérum que nous venons d'obtenir nous a donné les résultats suivants, en réalisant une R. A. classique en présence d'hématies de mouton à 2 %.

Sérum normal	322	100	000
Sérum après absorp. p. hématies de bœuf	100	000	000
Sérum après absorp. p. rein de cobaye	222	100	000

Nous voyons qu'on se rapproche ainsi du sérum type de la M. I., sans arriver à la reproduire expérimentalement.

Les circonstances ne nous ont pas permis de compléter cette expérimentation notre travail ayant dû être présenté dans des délais plus courts que ceux dont nous comptions disposer.

Certes toutes ces expériences demandent à être vérifiées et reproduites plusieurs fois, mais nous avons cru utile d'en donner les premiers résultats, avec toutes les réserves qui s'imposent.

Nous terminerons cet essai sur le mécanisme de la R. A. en retenant essentiellement que la R. A. paraît devoir être considérée comme une réaction para-spécifique. Il est logique d'admettre qu'il y a une parenté antigénique entre la structure de la fraction B — comparable à l'hématie de bœuf — de l'hématie de mouton et l'agent

causal de la M. I., ou bien entre ces antigènes globulaires et l'endo-antigène formé par cet agent pathogène et les tissus dans lesquels il prolifère. Cette dernière hypothèse qui implique une constitution spéciale de l'organisme infecté ne peut être vérifiée que par d'autres recherches faites sur divers animaux. Nous les poursuivons actuellement ; mais nous ne pouvons encore en donner les résultats. Elles n'ont pas d'ailleurs qu'un intérêt spéculatif, car elles peuvent peut-être résoudre d'autres problèmes d'Immunologie.

CONCLUSIONS

I. — Dans le vaste groupe des adénolymphoïdites aiguës on a tenté d'isoler une affection désignée successivement sous le nom de Fièvre ganglionnaire, d'Angine à Monocytes, d'Adénolymphoïdite aiguë bénigne, de Mononucléose Infectieuse. Mais son autonomie restait discutée car elle reposait sur des signes cliniques et hématologiques dont aucun ne paraissait avoir de spécificité suffisante.

II. — La découverte dans le sérum des malades présentant l'affection que nous proposons de désigner sous le nom de « Mononucléose Infectieuse » d'agglutinines pour les hématies de mouton, non absorbables par les extraits de rein de cobaye, devait apporter un critère sérologique qui — ajouté aux signes cliniques et hématologiques — permettrait d'établir l'autonomie de la maladie.

III. — La méthode sérologique mettant en évidence ces agglutinines spéciales, et que nous désignerons sous le terme de Réaction d'Agglutination (R. A.), peut être aisément pratiquée dans tout laboratoire selon une technique dont nous avons cru devoir préciser les détails. La Réaction d'agglutination semble apparaître du 7^e au 17^e jour

de la maladie, et persister de 29 à 296 jours. Elle peut être encore positive après la disparition des signes cliniques et après celle des éléments mononucléés atypiques. Par contre elle paraît revenir à la négativité parallèlement ou peu après le retour à la normale du taux des leucocytes mononucléaires.

IV. — Cette réaction — mettant en jeu un antigène qui selon toute vraisemblance n'est pas l'agent causal de la maladie — ne pourrait être retenu que si elle avait une spécificité suffisante. Or cette spécificité nous paraît établie :

— d'une part sur les preuves cliniques statistiques démontrant sa positivité constante au cours de la Mononucléose Infectieuse typique, et sa négativité dans des affections diverses et en particulier dans celles qui bien qu'ayant des signes cliniques et hématologiques voisins, ont une étiologie différente.

— d'autre part sur des preuves expérimentales démontrant la possibilité de reproduire simultanément par l'inoculation à l'animal ou à l'homme tout ou partie des signes cliniques et hématologiques de la Mononucléose Infectieuse et les modifications sérologiques donnant la réaction d'agglutination.

V. — La réaction d'agglutination a de ce fait une réelle valeur pour le diagnostic de la Mononucléose Infectieuse surtout dans ses formes atypiques assez fréquentes et

difficilement rapportées à cette affection d'après les seules données de la clinique et de l'hématologie. Tels sont en particulier les cas simulant la leucémie aiguë ou lymphoïde, l'angine agranulocytaire, les états typhoïdes.

VI. — La Réaction d'Agglutination doit contribuer par ailleurs à préciser la nosologie des adénolymphoïdites aiguës, en fournissant un test permettant d'isoler nettement la Mononucléose infectieuse des autres adénolymphoïdites et plus spécialement de préciser les rapports exacts entre la Fièvre ganglionnaire de l'enfant et l'adénolymphoïdite aiguë bénigne de l'adulte, rapports restés jusqu'ici imprécis.

VII. — En l'absence d'isolement de l'agent pathogène qui détermine la Mononucléose Infectieuse il est impossible de préciser le mécanisme de la Réaction d'agglutination qui se présente comme une réaction para-spécifique. Une hypothèse de travail consisterait à admettre.

— soit l'existence d'un principe antigénique commun aux hématies de mouton et de bœuf et à l'agent pathogène de la Mononucléose Infectieuse,

— soit plus vraisemblablement d'une parenté ou d'une similitude entre ces antigènes et l'endo-antigène formé par cet agent pathogène et les tissus dans lesquels il prolifère..

La Réaction d'Agglutination réalise donc à la fois une méthode simple, d'une réelle valeur diagnostique, et un test permettant une classification nosologique des adéno-

lymphoïdites aiguës. A ce double titre elle mérite, croyons-nous, de prendre place à côté des réactions sérologiques utilisées en pratique courante.

Le Président de la Thèse.
A. ROCHAIX.

Vu :
Le Doyen,
J. LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 4 décembre 1941
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
GAU.

BIBLIOGRAPHIE

- BAILEY et RAFFEL. — Hemolytic antibodies for sheep an ox erythrocytes (*J. clin. Investigation*, 1935, p. 228).
- BALGAIRIES et CHRISTIAENS. — Le séro-diagnostic de la Mononucléose infectieuse (*Paris Médical*, 1939, p. 493).
- BALLNER und SAGASSER. — Ueber die Bildung von homologen und heterologen Agglutininen um Tierkörper (*Arch. f. Hygiene*, 1904, p. 245).
- BIALOSUKNIA et HIRSZFELD. — Etude sur l'agglutination des globules rouges. Les anticorps normaux n'agissant qu'à des températures déterminées (*C. R. Soc. Biol.*, 1923, t. LXXXIX, p. 1361).
- BLAND. — Glandular Fever, an experimental investigation (*The Lancet*, 1930, p. 521 et *Brit. J. exp. Path.*, 1931, p. 311).
- BORDET. — Traité de l'Immunité dans les Maladies infectieuses (Masson, édit., Paris, 1939).
- BRUYNOGHE (G.). — Antigène hétérogénique du virus de la Mononucléose infectieuse (*C. R. Soc. de Biol.*, 1937, I, p. 1.018).
- CATHALA (J.). — Discussion à propos de la communication de P. Chevallier sur la Fièvre ganglionnaire des enfants (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 juin 1928, p. 1056).
- CATHALA et BOULENGER. — Nosologie de la Réticulose histiocyttaire aiguë à évolution maligne (*La Presse Médicale*, 1941, p. 497).
- CHALIER (J.). — Précis des Maladies Infectieuses (G. Doin, édit., Paris, 1934).
- CHALIER (J.) et CELLIÈRE. — Sur un cas d'agranulocytose (*Lyon Médical*, 1936, 2, p. 33).

- CHALIER (J.), MARTIN (J.-F.) et NAUSSAC. — Sur l'agranulocytose (*Jour. Méd. de Lyon*, 1933, p. 1).
- CHEVALLIER (P.). — L'adénolymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose (*Rev. de Pathologie comparée*, édit., Paris, 1928).
- Consulter cet ouvrage pour la bibliographie antérieure à 1928.
- CLEMENT (R.) et J. DELON. — Réticulo-endothéliose aiguë monocylémique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. H. Paris*, 8 novembre 1940).
- CODVELLE et R. SOHIER. — Syndrome ganglio-splénique insidieux avec hyperleucocytose spontanément curable (*La Presse Médicale*, 14 mai 1932, p. 776).
- COLLINS (C.). — The production of agglutinins in the animal body by the inoculation of substances other than products of bacterial origin (*J. of exp. med.*, 1908, p. 529).
- DAVIDSOHN (L.). — Heterophile antibodies in serum Sickness (*J. Immunol.*, 1929, 16, 259).
- Further studies on heterophilic antibodies in serum sickness (*J. Immunol.*, 1930, 18, 31).
 - Le diagnostic sérologique de la Mononucléose infectieuse (*The Journ. of the Am. Med. Ass.*, 1937, 108, 289).
- DAVIDSOHN et WALKER. — Nature de l'anticorps hétérophile dans la Mononucléose infectieuse (*Am. J. clin. Path.*, n° 5, nov. 1935).
- DEICHER (H.). — Ueber die Erzeugung heterospezifischen Hämagglutinine durch Injektion artfremden Serums (*Zeitschr. f. Hygiene*, 1926, t. cvi, p. 561).
- DEMANCHE (R.). — Le sérodiagnostic de la Mononucléose infectieuse (*Le Sang*, 1938, 12, p. 86).
- Le diagnostic de la Mononucléose infectieuse (valeur des réactions sérologiques) (*Presse Médic.*, déc. 1939 p. 1.614).
 - Evolution des réactions sérologiques au cours de la Mononucléose infectieuse (*Le Sang*, 1939, p. 690).
- DEUMIÉ, BRUMPT, THOMAS. — Un cas d'adénolymphoïdite avec plasmocytose sanguine. Discussion du diagnostic entre la Mononucléose infectieuse et la Rubéole (*Le Sang*, n° 5, 1941, p. 357).

DE VRIES. — La forme ictérique de la Mononucléose infectieuse (*Acta Medica Scandin.*, 1938, 95, p. 552. — *Le Sang*, 1939, p. 655).

DUJARRIC DE LA RIVIERE et N. KOSSOVITCH. — Antigènes, hétéro-antigènes, haptènes (Baillièrre et fils, éd., Paris 1937).

— Les groupes sanguins (Baillièrre et Fils, éd., Paris, 1936).

DURUPT (A.). — Diagnostic sérologique de la Mononucléose infectieuse (*La Presse Médicale*, août 1937, p. 1.219).

FORSSMAN (J.). — Die Herstellung hochwertiger spezifischer schaffhämolsine ohne Verwertung von Schaffblut (*Biochem. Zeitschr.*, 1911, t. XXXVII, p. 78).

FRIEDBERGER (E.) und SCHIFF (F.). — Ueber heterogenetische Antikörper (*Berl. Klin. Wochenschr.*, 1913, p. 1.557 et 2.328).

FRIEDMANN and BEER. — Specificity of Hanganatzu-Deicher reaction (agglutinability of erythrocytes after injections of therapeutic serum) in Angina with mononuclear reaction (*Deutsche Med. Woch.*, 1933, 59, p. 440).

H. GOUNELLE et S. FOLLIN. — Mononucléose infectieuse avec rechute et syndrome digestif (*Le sang*, 1939, p. 676).

HANGANATZU. — Hemagglutinines hétérogènes après injection de sérum de cheval (*C. R. Soc. Biol.*, 1924, 81, p. 1.457).

LE BOURDELLES et SEDALLIAN. — Précis d'Immunologie (Doin, édité, Paris, 1930).

LEMIERRE. — Angine à monocytes et Mononucléose infectieuse (*Journal des Praticiens*, 1939).

— Quelques vérités premières sur les maladies infectieuses (Masson et Cie, édité, Paris, 1939).

— Discussion à propos de la communication de MM. Trémolières, Lereboullet, Duret (*Bull. et Mém. Soc. Med. H. Paris*, 1939, 55, p. 690).

LESNE et WAITZ. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, 102, p. 513.

LEVADITI et P. LÉPINE. — Les ultravirus des maladies humaines (Maloine, édité, Paris, 1938).

MURRAY, WEBB et SWANN. — *Jour. of Pathol. and Bact.*, 29, 1926, p. 107.

NEIMANN. — Manifestations cutanées dans la Mononucléose infectieuse (*Rev. Med. de Nancy*, 1939, p. 328).

Bibliographie importante concernant les manifestations cutanées pouvant apparaître au cours de la Mononucléose infectieuse.

NYFELDT. — Etiologie de la Mononucléose infectieuse (*C. R. Soc. de Biol.*, 25 mai 1929).

PAUL et BUNNELL. — Existence d'anticorps hétérophiles dans la Mononucléose infectieuse (*Am. J. Med. Sc.*, 1932, 183, p. 90).

ROUX (J.). — Contribution à l'étude des angines à monocytes (*Thèse Paris*, 1939).

SABRAZES (J.) et SARIC (R.). — Angines lymphomonocytaires, agranulocytoses, leucémies leucopéniques (Masson et Cie, édit., Paris, 1938) (bibliographie importante).

SCHIFF (F.) und ADELSBERGER. — Ueber blutgruppenspezifische Antikörper und Antigene (*Zeitschr. f. Immunit.*, 1924, t. XL, p. 335).

SEZARY (A.). — Classification des réticulo-endothélioses (*La Presse Médicale*, 1941, p. 666).

SOHIER (R.). — Discussion à propos de la communication de MM. Tremolières, Lereboullet, Duret (*Bull. et Mém. Soc. Méd. H. Paris*, 1939, 55, p. 690).

SOHIER (R.), P. LEPINE et V. SAUTTER. — Recherches sur la transmission expérimentale de la Mononucléose infectieuse au singe et à l'homme (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. 65, 1940, p. 50).

SOHIER (R.), PARNET et BERNIER. — Diagnostic sérologique de la Mononucléose infectieuse par le test d'agglutination (sa valeur pratique) (*Bull. et Mém. Soc. Méd. H. Paris*, n° 18, 19 mai 1939).

STANNUS and MARSHALL FINLAY. — Monocytic angina (report of case and experimental transmission) (*The Lancet*, 1939, p. 595).

STEPANOFF (A.). — Remarques sur le diagnostic et l'évolution sérologiques de la Mononucléose infectieuse (*Th. Paris*, 1939).

STUART. — Heterophile antibodies (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, mars 1935 et mars 1936).

TREMOLIERES (F.), LEREBOUTET (J.) et DURET (M.). — Forme hépato-splénomégaly de la Mononucléose infectieuse sans adénopathies (*Bull. et Mém. Soc. Méd. H. Paris*, 1939, 55, p. 690).

VAN DEN BERGH et LIESSENS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 279 et 131, p. 156.

VOS. — La Monocytose dans la tuberculose pulmonaire (*Zeits. f. Tuberkulose*, 1931, n° 5, t. LXI).

WAITZ (R.). — Intérêt diagnostic de la tendance plasmocytaire dans la Mononucléose infectieuse (*Le Sang*, 1939, p. 131)

WEILL (P. E.) et ASKENAZY. — *Soc. franç. d'Hématologie*, 5 juillet 1938.

WISING. — *Acta Med. Scand.*, 98, fasc. iv-v, 1939.

— Quelques expériences acquises avec la réaction de Paul-Bunnell surtout en vue du diagnostic de la Mononucléose infectieuse (*Nord. Med. Tidsskrift*, 1937, 14, 1.125. — *Le Sang*, 1938, p. 640).

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE PREMIER. — <i>Introduction</i>	11
1. Historique de la découverte de la Mononucléose infectieuse	11
2. Symptomatologie et formes cliniques de la Mononucléose infectieuse	14
3. La formule hématologique au cours de la Mononucléose infectieuse	23
4. Les difficultés du diagnostic de la Mononucléose infectieuse, Intérêt d'un critère sérologique..	30
CHAP. II. — <i>Historique de la découverte de la Réaction d'agglutination</i>	35
CHAP. III. — <i>Technique de la Réaction d'Agglutination</i>	43
1. Technique de Davidsohn.....	43
2. Technique de M. Demanche.....	46
3. Technique de M. Sohler.....	48
CHAP. IV. — <i>Spécificité de la Réaction</i>	53
1. Preuves cliniques statistiques.....	55
A. La réaction d'agglutination en dehors de la Mononucléose infectieuse	55
B. La réaction d'agglutination dans la Mononucléose infectieuse	61
C. Les réactions d'agglutination dans des syndromes cliniquement très voisins de la Mononucléose infectieuse	72
2. Preuves expérimentales	75
CHAP. V. — <i>Valeur pratique de la Réaction</i>	81
1. Valeur diagnostique	81

2. Valeur de la Réaction dans l'étude nosologique des adénolymphoïdites	86
CHAP. VI. — <i>Evolution des réactions sérologiques</i>	93
CHAP. VII. — <i>Mécanisme de la Réaction</i>	99
CONCLUSIONS	107
BIBLIOGRAPHIE	111

